CIRCULATE
UNIVERSITY OF HAWAII
LIBRARY
MAR 7 '50

EXPERIENTIA

EST EXPERIENTIA SCIENTIA PARACELSUS

REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:
A.v.MURALT · L.RUZICKA · J.WEIGLE
Bern Zürich Genève
Redactor: H.MISLIN, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG. · BASEL 10
SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

Vol. VI. – Fasc. 1 15. I. 1950 (Jan. 15, 1950) Fr. 2.50

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

H. HARTRIDGE: The Chromatic Aberration of the Human Eye and its Physiological Correction 1

Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief Reports

D. MOLHO et C. MENTZER: Nouveaux procédés de synthèse de la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone 11
B. G. RÅNBY und ED. RIBI: Über den Feinbau der Zellulose 12
H. U. ZOLLINGER: Zum qualitativen Nucleoproteingehalt und zur Morphologie der Mitochondrien 14
K. MÜHLETHALER, A. F. MÜLLER und H. U. ZOLLINGER: Zur Morphologie der Mitochondrien 16
C. AUERBACH: SH Poisoning and Mutation 17
A. DÓSA: The Effect of Raphanin on the Colonies of Common Pathogenic Fungi 18
F. GROSS, J. DRUEY und R. MEIER: Eine neue Gruppe blutdrucksenkender Substanzen von besonderem Wirkungscharakter 19
F. VARGA und K. KUN: Verhalten des Liquorzuckers bei experimenteller steriler Hirnhautreizung 21
M. NINNI: L'action leucolytique du sérum du sang dans le mécanisme d'action des dérivés azotés de l'hypérite . . . 21
L. ARVY et M. GABE: Augmentation du nombre des labrocytes chez le Rat albinos après administration de thiourée 23
P. ADLER and J. STRAUB: Uptake of Fluorine Intravitally by Intact Human Teeth from a Topically Applied Sodium Fluoride Solution 24
M. LOURAU (Mme) et O. LARTIGUE: Influence du régime alimentaire sur les effets biologiques produits par une irradiation unique de tout le corps (rayons X) 25
E. RIBI und B. G. RÅNBY: Zur elektronenmikroskopischen Präparation von Kolloiden (Pro Laboratorio) 27

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Studies and Essays. Presented to R. Courant on his 60th Birthday (Interscience Publishers, Inc., New York, 1948) (Ref. A. Ostrowski) 28
A Textbook of Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis. By A. I. Vogel (Longmans, Green & Co., New York, London, and Toronto, 1948) (Ref. C. A. Grob) 28
Liebig and after Liebig. By F. R. Moulton (Smithonian Institution, Washington, 1942) (Ref. H. Deuel) 29
Probleme der Naturwissenschaften. Von Paul Niggli (Verlag Birkhäuser AG., Basel 1949) (Ref. E. Baier) 29
Fever and the Regulation of Body Temperature. By E. F. Du Bois (Ch. C. Thomas, Publisher, Springfield, Ill., 1948) (Ref. B. Berde) 30

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Studiorum progressus: D. F. MARSH and D. A. HERRING: The Curariform Activity of the Menispermaceous Alkaloids 31
Bericht über den internationalen Physikerkongreß in Basel und Como (Schluß) 37
AUGUST KROGH (1874–1949) – Congresses – Varia 39/40

EXPERIENTIA

L'EXPERIENTIA publiera:

1. des *articles originaux* sur les récentes recherches scientifiques écrits dans une des langues principales;
2. de *brèves communications;*
3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées.*

Die EXPERIENTIA stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;
2. kurze *Mitteilungen* aufzunehmen;
3. durch Besprechung neuerschienener *Bücher*, durch Referate über *Kongresse* und *Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

EXPERIENTIA si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi*, in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;
2. *brevi comunicazioni;*
3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni*, come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

The aim of EXPERIENTIA is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;
2. to publish *brief reports;*
3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings*, as well as through other communications.

EXPER.

L'EXPERIENTIA paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.50. Abonnement pour un an fr. 24.— pour la Suisse; pour l'étranger fr. 28.—. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'EXPERIENTIA exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 35 jours avant la parution, c'est-à-dire le 10 du mois pour le numéro du mois suivant

Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 50 tirés à par. de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.

Prix pour les annonces: $^1/_1$ page fr. 200.—, $^1/_2$ page fr. 120.—, $^1/_4$ page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Demandes à l'éditeur.

L'EXPERIENTIA est imprimée en Suisse.

Editions Birkhæuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstrasse 15
Tél. 49800; adresse télégraphique: Edita Bâle

Die EXPERIENTIA erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt vom Verlag bezogen werden. In Belgien, Luxemburg, Dänemark, Schweden, Norwegen, Finnland, Tschechoslowakei, Portugal und Marokko nehmen auch die Postämter Bestellungen entgegen.

Der Abonnementspreis beträgt in der Schweiz Fr. 24.—, im Ausland sFr. 28.—; die Einzelnummer kostet Fr. 2.50.

Alle Zuschriften an die Redaktion sind ausschließlich an den Verlag zu richten. Redaktionsschluß 35 Tage vor Erscheinungstermin, d. h. am 10. des Monats für den folgenden Monat.

Die Autoren erhalten auf Wunsch 50 Gratisseparata im Format 14,5 × 21 cm, ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Separata und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separata sind *vor* dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Insertionspreise: $^1/_1$ Seite Fr. 200.—, $^1/_2$ Seite Fr. 120.—, $^1/_4$ Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme durch den Verlag.

Die EXPERIENTIA wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15
Tel. 49800; Telegrammadresse: Edita Basel

EXPERIENTIA esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta ad ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.50. L'abbonamento annuo è di fr. 24.— per la Svizzera; all'estero fr. 28.—. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera.

Tutti gli invii alla redazione di EXPERIENTIA vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 35 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 10 del mese, per il mese seguente.

Gli autori ricevono, su desiderio, 50 estratti del formato 14,5 × 21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati *prima* della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci: $^1/_1$ pag. fr. 200.—, $^1/_2$ pag. fr. 120.—, $^1/_4$ pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare alla casa editrice.

EXPERIENTIA si stampa in Isvizzera.

Casa editrice Birkhæuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstr. 15
Tel. 49800; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea

EXPERIENTIA is published on the 15th of every month and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is fr. 2.50, by annual subscription by inland-mail fr. 24.—; other countries fr. 28.—. Prices in Swiss currency.

All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 10th of the preceding month.

The authors receive, on request, 50 reprints 14,5 × 21 cm without cover free of charge. For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered *before* the number is printed.

Prices for advertising: $^1/_1$ page fr. 200.—, $^1/_2$ page fr. 120.—, $^1/_4$ page fr. 70.—. Advertisements should be sent to the publishers.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstr. 15
Phone 49800; Telegrams: Edita Basle

Printed in Switzerland / E. Birkhäuser & Cie., Basel

Verzeichnis der Inserenten – Liste des annonceurs – List of Advertisers – Experientia VI/1

Ciba AG., Basel
Rascher-Verlag, Zürich
Umschau-Verlag, Frankfurt
Kirchner AG., Bern
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
Birkhäuser AG., Basel
Hochalpine Forschungsstation Jungfraujoch
Theodor-Kocher-Institut, Bern
Sauerländer & Co., Aarau

64-06674

1. Januar 1950: 50 Jahre

DIE UMSCHAU

Halbmonatsschrift über die Fortschritte in Wissenschaft und Technik

Diese in weiten Kreisen bekannte und hochgeschätzte Zeitschrift erscheint seit 1. Januar 1950 im 50. Jahrgang und enthält in ihrer Jubiläumsausgabe, Heft 1 des neuen Jahrgangs, neben Aufsätzen und Berichten aus Naturwissenschaft, Medizin und Technik ein großes

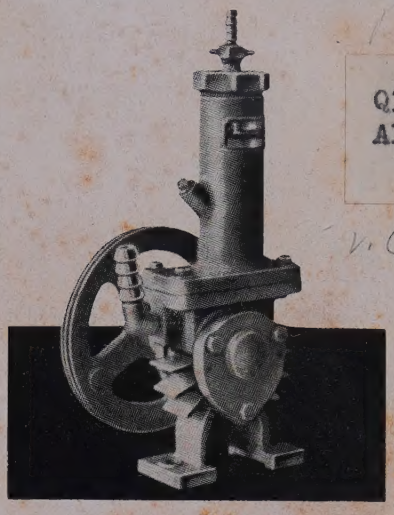
Preisausschreiben

Den Gewinnern winken unter anderen folgende Preise: Photoapparate, Mikroskop, Lesegerät, Radioapparat, Flugreisen.

Wer wissenschaftlich exakt und doch allgemein verständlich über die Fortschritte auf den weiten Gebieten der Wissenschaft und Technik unterrichtet sein will, wird *Umschau-Leser.*

Jahresbezugspreis für die Schweiz Fr. 38.40
frei ins Haus

UMSCHAU-VERLAG FRANKFURT a. M.
Stuttgarter Straße 18–22



Q1
A1E9
v.6

Neuer

Labor-Kompressor und Vakuumpumpe

Überdruck: 2 atü Endvakuum: besser als 1 Torr

Verlangen Sie Offerte

KARL KIRCHNER AG., BERN

Freiestraße 12, Telephon (031) 24597

STEPHAN THYSSEN-BORNEMISZA

VOM WESEN DES LEBENS UND DER SEELE

Der Verfasser wirft die tiefsten philosophischen Fragen auf, die ein Naturforscher stellen kann, und beantwortet sie, soweit dieses nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft möglich ist. Die von ihm vertretene Abbildungshypothese ermöglicht es, die Lebenserscheinungen auf kausaler Grundlage zu klären.

In Ganzleinenband Fr. 6.60

RASCHER VERLAG ZÜRICH

Zu beziehen durch Ihre Buchhandlung

Im Frühjahr 1950 erscheint:

Buchreihe

PHYSIK UND TECHNIK

Herausgegeben von Fritz Gößler

Band 1. Kurt Michel:

Die Grundlagen der Theorie des Mikroskops

Mit 160 Abbildungen. 314 Seiten, gr. 8°. Die wichtigsten Grundlagen – Die Theorie der optischen Instrumente.

Band 2. Fritz Bandow:

Lumineszenz, Ergebnisse und Anwendungen in Physik, Chemie und Biologie

Mit 80 Abb., 264 Seiten, gr. 8°. Hauptfragen der Lumineszenzforschung – Experimentelle Verfahren – Fluoreszenzspektren – Fluoreszenzauslöschung der Moleküle – Die Abhängigkeit der Lumineszenz vom Zustand der organischen Moleküle – Die anorganischen Phosphore – Die Erregung der Lumineszenz durch Elektronen-, Röntgen- und α-Strahlen – Lumineszenz und Photochemie.

Band 3. Hans Bomke:

Einführung in die Theorie der Ausbreitung magnetischer Wellen in Leitungen und Hohlkabeln

Mit 47 Abbildungen. 163 Seiten, gr. 8°. Maxwellsche Theorie – Elektromagnetische Wellen in metallischen Hohlräumen – Energieübertragung auf Leitungen.

Band 4. Herbert Mayer:

Physik dünner Schichten

Mit etwa 200 Abb. Etwa 380 Seiten, gr. 8°.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m. b. H. Stuttgart

Hochalpine Forschungsstation Jungfraujoch

Im Jahre 1950 stehen, dank der Beihilfe von UNESCO, Mittel zur Verfügung, um international zusammengesetzte Forschergruppen für ihre wissenschaftliche Arbeit auf Jungfraujoch zu unterstützen. Die Gruppen müssen mindestens Angehörige von 3 Nationen umfassen.

Bewerbungen unter Angabe des Themas, der namentlichen Zusammensetzung der Gruppe und der geplanten Aufenthaltsdauer sind zu richten an

Prof. A. v. Muralt, Präsident der Stiftung, Bühlplatz 5, *Bern.*

Theodor-Kocher-Institut, Bern

Die Stelle eines Oberassistenten am Theodor-Kocher-Institut in Bern ist zu besetzen.

Anforderungen: Gute wissenschaftliche Ausbildung und Nachweis erfolgreicher Forschertätigkeit, vor allem auf dem Gebiet der biophysikalischen Methoden (Elektrophorese, UV- und Infrarot-Spektroskopie, evtl. Isotopen-Arbeit usw.), gute organisatorische und administrative Fähigkeiten, Sprachkenntnisse (Deutsch, Englisch und Französisch).

Bewerbungen unter Beilage von Photographie und Sonderdrucken der bisher publizierten Arbeiten sind bis 15. Februar zu richten an

Prof. A. v. Muralt, Präsident der Verwaltungskommission, Bühlplatz 5, *Bern.*

Kennen Sie die naturwissenschaftliche Monatsschrift für jung und alt?

Leben und Umwelt

Aufsätze aus dem Gebiete der Biologie, Medizin, Technik, Geologie und Länderkunde, allgemeinverständlich, aber wissenschaftlich einwandfrei geschrieben, werden durch Denkaufgaben und einen Frage- und Antwortteil ergänzt. Leben und Umwelt wird von der Vereinigung Schweizerischer Naturwissenschaftslehrer im Verlag H. R. Sauerländer & Co., Aarau, herausgegeben.

AUS DEM INHALT DER LETZTEN NUMMERN:

Prof. Dr. G. O. Dyhrenfurth: Gletscherkundliche Beobachtungen im Karakorum; Dr. Suzanne Bloch: Die Einnistung des Embryos in der Gebärmutter der Säuger; Dr. B., Basel: Ein synthetisches Kontaktinsektizid; Dr. Gertrud Hess: Die Instrumente der Insekten; G. Bienz: Speicher im Berner Jura; Dr. Robert Stäger: Die Mondviole (Lunaria annua L.) in ihren Beziehungen zur Umwelt; Prof. Dr. A. Portmann: Biologisches zur ästhetischen Erziehung; Dr. Ernst Erzinger: Der Vorgang der Niederschlagsbildung; M. Thürkauf: Wie das erste Radium gewonnen wurde; Dr. W. Jauch: Kleine Beobachtungen am Schilfrohr; Dr. Leo Minder: Um das kopernikanische System; A. Hackemann: Die technischen Wunder des Spinnenfadens; Dr. Helga Gillmann: Das chemische Kreislaufgeschehen in der belebten Natur; Prof. Dr. Hans E. Suess: Wie alt ist die Welt?; Dr. Sigrid Knecht: Ist der Vogel musikalisch?; W. Zollinger: Festes Petroleum?

12 HEFTE IM JAHR FÜR NUR FR. 5.20

Verlangen Sie beim Verlag gratis ein Probeheft.

EXPERIENTIA

Vol. VI - Fasc. 1 Pag. 1–40 15. I. 1950

The Chromatic Aberration of the Human Eye and its Physiological Correction

By H. HARTRIDGE[1], London

(1) *The chromatic aberration of the human eye*

A problem which has been a subject for discussion for many years concerns the chromatic aberration of the human eye. When a beam of white light passes into a glass lens, the violet rays are the first to come to a focus owing to the greater refrangibility of rays of short wavelength in comparison with those of long wavelength. Then follow in the order of the spectrum the foci of the blue, the bluegreen, the green, the yellowgreen, the yellow, the orange, and the red rays. In consequence of this arrangement, if a screen be placed at the focus of the yellow rays, all the other rays will form blurs which will be of different sizes according to the positions of their focussing points.

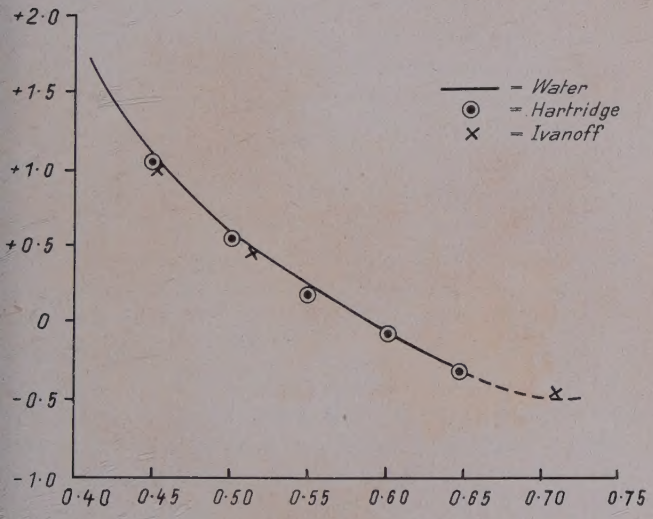


Fig. 1. – The chromatic aberration of the human eye. Aberration measured in dioptres, vertical. Wavelengths, horizontal.

The image formed on the screen will be found under these circumstances to consist of a bright yellow dot which is surrounded by a blueviolet halo, the former being produced not only by the yellow rays but also by the orange and the yellowgreen rays; while the latter is produced by the red rays together with the bluegreen, the blue and the violet rays. This arrangement of the colours can be seen easily if the image produced by a simple convex glass lens is examined by means of a low-power microscope.

Since the lens system of the eye is not found to include any colour correcting elements, such as those found in camera lenses, or in the object glasses of telescopes or microscopes, it must from images similar to those produced by an uncorrected glass lens, and instead of a single focus there must be a number of different foci, the relative positions of which will depend on the refrangibility of rays of different wavelength. The focal lengths of the eye for the different coloured rays have been determined recently by IVANOFF[1] and by the writer[2], and there is good agreement between them, so that it may be stated with confidence that not only does the eye suffer from chromatic aberration but also that its amount is accurately known, see Fig. 1. In fact it is nearly equal to that of a light flint glass lens and thus is somewhat greater than that produced by one made of crown glass.

Experiments performed by the writer in 1918 showed that of the different coloured rays, the yellow and the yellowgreen rays are those which are usually sharply focused on the retina when white light is being used to illuminate the objects under examination. Under these circumstances, as explained above, the image of a point of white light will consist of a bright yellow dot which is surrounded by a blueviolet halo. If on the contrary the object looked at be a black dot on a bright background then the retinal image will consist of a blueviolet dot surrounded by a yellow halo. In the case of a grating test object consisting of parallel black and white bars of approximately equal widths, the retinal image will consist of blueviolet and yellow bars, the former taking the place of the black bars and the latter taking the place of the white ones. Now when an observer who has emmetropic vision looks at these test objects he does not observe the colours produced by chromatic aberration. Thus a bright point of white light looks white to him, he does

[1] Director, Vision Research Unit, Institute of Ophtalmology (University of London), Medical Research Council, London.

[1] A. IVANOFF, Rev. d'Opt. *26*, 145 (1947).
[2] H. HARTRIDGE, Phil. Trans. B *232*, 592 (1947).

not observe any yellowness, nor does he notice the blueviolet halo which surrounds the yellow central spot. With a black dot on a bright background, or with a grating test object consisting of black and white bars it is the same, that is to say the colours due to chromatic aberration are not detected. So complete is the process of colour elimination that certain workers have supposed that the eye must be corrected in some way for this aberration, thus bringing rays of all wavelengths to the same focus. There are however two other puzzling features to be mentioned. Attempts by HELMHOLTZ to improve the acuity of the eye by placing in front of it a combination of crown and flint glass lenses, which would have the effect of achromatizing the lens system of the eye, failed to produce any noticeable benefit, and the replacement of white light by monochromatic light by LUCKIESH, by ROAF, by SHLAER and his coworkers, and by the writer has also been found to effect an improvement in acuity which is so small that it may well be within the experimental error of the method used. All these facts lend support to the idea that the lens system of the eye is corrected in some way for chromatic aberration. But against this idea can be arrayed the following facts: (*a*) When by means of a colour filter of cobalt blue glass, or in some other way, the rays illuminating a test object are limited to those of long and those of short wavelength, all those of medium wavelength being eliminated, it is found either that the long wavelength rays, the red and orange rays, are sharply focused and that the short wavelength rays form out of focus blurs; or that the short wavelength rays, the blue and violet rays, are sharply in focus, and that the red and orange rays form out of focus blurs; or that neither long nor short wavelength rays are in focus, and both form blurs. (*b*) When half or more than half of the pupil is covered over by means of an opaque screen, then the images of point or line test objects are found to consist of spectra which are produced by the refraction of the light rays as they traverse the uncovered parts of the pupil. (*c*) The good agreement between the measurements of refraction made by different observers, mentioned above. Would there be such good agreement between these values, and would the cobalt blue glass experiment, and the partial occlusion of the pupil, demonstrate so clearly that chromatic aberration is present unless it really is there? But if it is present, how can we explain the absence of its effects from normal vision, and how does it come about that the correction of the aberration by means of a Helmholtz lens, or its elimination by means of monochromatic light, produce such negligible improvements in acuity? On the one hand the evidence that the aberration is present is conclusive; on the other hand the evidence that it is absent appears to be equally conclusive. That is the paradox which must now be considered.

(2) *The elimination of the coloured fringes*

It was found by the writer that several factors are involved in the elimination of the colours of the fringes which are produced by chromatic aberration: (*a*) the yellow fringe is diluted by a considerable amount of white light; (*b*) the blueviolet fringe is of very low luminosity; (*c*) at small pupil diameters the colours of the chromatic fringes are partially neutralized by those produced by diffraction; (*d*) at large pupil diameters the sizes of the fringes are reduced by the STILES-CRAWFORD retinal direction effect. Thus the major problem concerns the elimination of the coloured fringes when a pupil of medium diameter, for example 2 to 4 mm, is in use. It was noticed by the writer that yellow and white test objects, when placed on a black background, become indistinguishable when the angle which they subtend at the eye is sufficiently reduced. It was also noticed that blueviolet and black test objects, when placed on a white background, also become indistinguishable with a suitable reduction of visual angle. When the intensity of illumination of these test objects was varied it was found that a low intensity tends to favour the resemblance between yellow and white objects and between blueviolet and black ones, and vice versa that bright illumination tends to increase the differences between them. Many years later these experiments were repeated, and extended, in order to ascertain if these colour changes play any essential part in the reduction, or the elimination, of the fringes and the halos which are produced by chromatic aberration. When yellow and white, with reduction of visual angle, resemble one another, one of three things may be happening: (*a*) white may become yellow; (*b*) yellow may become white; (*c*) both yellow and white may alter to an intermediate yellowish white. Of these possibilities it was found that (*b*) is the correct one, because, whereas white undergoes no apparent alteration, yellow is replaced by white, or to be more exact by very pale grey. There are three similar possibilities in the case of blue, but in this case also it is found to be blue, which changes, and black which does not. Thus yellow is replaced by pale grey, blue is replaced by dark grey. It was found further that these colour losses are much more likely to take place when yellow and blue are in close proximity than when they are widely separated. So potent is the effect of close proximity that a grating test object consisting entirely of alternate yellow and blue stripes appears to be replaced by one consisting solely of white and black ones, when the visual angle which the test object subtends at the eye is sufficiently reduced. Similar tests were now performed with a yellow dot surrounded by a blueviolet halo, and with a blueviolet dot surrounded by a yellow halo. In every case it was found that the colours disappeared when the visual angle was sufficiently reduced. Here then is a physiological process by means of which colours are eliminated, and

in particular the yellow and the blueviolet which are the colours of the fringes normally produced by chromatic aberration. Not only is this process capable of eliminating the usual colours of the fringes but also the colours of actual yellow and blue test objects at which the observer is looking, provided that the latter resemble the fringes in being in close proximity and in being approximately the same sizes as the fringes.

Additional tests were now performed in order to ascertain whether the sizes of the fringes produced by chromatic aberration are correct in order that their complete elimination can occur, and it was found that such is the case, because the eliminating process is normally found to be capable of dealing not only with the aberrations of a normal human eye, but of an externally placed glass lens as well. It is for this reason that spectacle lenses, and simple hand magnifying lenses, do not usually require achromatization.

With these observations in mind it is not difficult to understand why the effects of chromatic aberration do not show themselves, when the eye is being used for everyday vision. Take for example the case of a bright point on a black background. When as is normally the case yellow or yellowgreen rays are in the sharpest focus on the retina, the retinal image of the bright point consists, as we have said above, of a yellow dot surrounded by a blueviolet halo. Now the correcting process comes into play and changes the yellow to pale grey or white and alters the blueviolet to dark grey or black, thus presenting to consciousness an impression which is completely colour-free and which resembles closely the object originally looked at. If a small black dot on a white background be considered similarly the image on the retina will be a blueviolet dot with a surrounding yellow halo. But the correcting process alters blueviolet to dark grey or black, and alters yellow to pale grey or white, and this merges with the white background, thus largely replacing the original appearance of the object. In the case of a grating test object, consisting of alternate black and white bars, owing to chromatic aberration these are changed to blueviolet and yellow bars, but the correcting process changes them back again to black and white. Lastly let us take the case of the sharp line at the junction between a large white field and a large black one; both calculation and experiment show that the line of junction is occupied by two narrow parallel fringes, one yellow and one blueviolet; the former merging with the white field and the latter merging with the black one. But after correction has occurred the yellow is replaced by pale grey or white which becomes part of the white field, and the blueviolet is replaced by dark grey or black which becomes part of the black field, so that the observer appears to see what he was originally looking at.

We now see why it is that the correction of chromatic aberration by means of a Helmholtz lens, or by the use of homogeneous monochromatic light, produces so little improvement in visual acuity. It is because this aberration has been corrected already in the visual mechanism itself. Thus the paradox of the lens system being uncorrected in the optical sense, but of behaving as if it were corrected in the physiological sense, is now solved, but it clearly leaves a further problem to be investigated, namely to account in a satisfactory manner for the colour changes which have just been described.

(3) *The three-colour theory and the inflections in the luminosity curve*

At first it seemed possible that an explanation of these colour changes would be obtained on the basis of the three-colour theory in the following way: suppose that two alterations take place in the nervous pathways between the retina and the brain when the

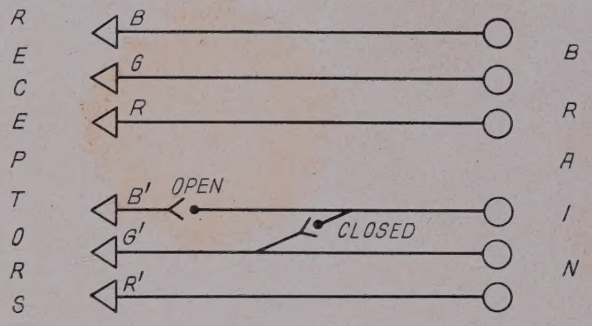


Fig. 2. – Arrangement for normal colour vision.
B Nerve path for blue perception
G Nerve path for green perception
R Nerve path for red perception

Arrangement for reduced colour vision.
B′ Nerve path for blue perception severed
G′ Nerve path for green perception also joined to brain centre for blue
R′ Nerve path for red perception

visual angle subtended by a test object is reduced; (*a*) a severing of the path which connects the blue receptors with the brain centre for the perception of blue and (*b*) the joining of the path which connects the green receptors with the brain centre for the perception of green, also with the brain centre for the perception of blue. See Fig. 2. Now the essential difference between blueviolet and dark grey is that the former reflects much more blue and violet light than does the latter. If then the blue receptors are put out of action either by severing their nervous connection, or in some other way, the essential difference between blueviolet and grey will disappear and the former will have the same appearance as the latter. In this manner the change undergone by blueviolet may be accounted for satisfactorily. Now taking the case of yellow the essential difference between this colour, and pale grey is that the latter reflects blue and violet rays strongly whereas the former does not do so, but does reflect

strongly the green, the yellow, the orange and the red rays. Thus on the basis of YOUNG's theory yellow stimulates both the green and the red receptors and therefore produces activity in both the corresponding brain centres. But owing to the use of the cross link referred to above the nerve impulses also travel from the green receptors to the brain centre for the perception of blue, so that all three centres are set into activity just as they would be either by white or by pale grey. In this manner the resemblance between yellow and either white or pale grey, which is produced by a reduction of visual angle, is satisfactorily accounted for. We see then that two additional hypotheses enable an explanation to be offered on the basis of the three colour theory for the colour changes which the writer found to occur, namely, (*a*) the cutting of the nerve path for the perception of blue, and (*b*) the use of a cross link between the green receptors and the brain centre for the perception of blue. But there are other changes besides those of colour, and these cause supporters of this theory much more difficulty.

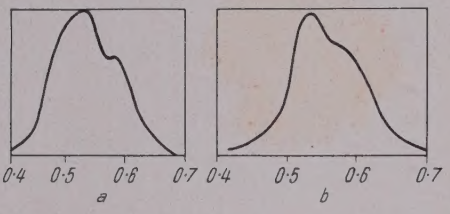


Fig. 3.
a WRIGHT's notch. *b* SLOAN's notch.
Sensitivity in arbitrary units, vertical. Wavelengths, horizontal.

WRIGHT[1] found that a reduction of visual angle causes an inflection to develop in the luminosity curve in the yellow region of the spectrum (see Fig. 3*a*). This the writer has called "WRIGHT's notch". This resembles closely the inflection in the luminosity curve in the yellow which SLOAN[2] found to be produced by a reduction of light intensity, which the writer has called "SLOAN's notch" (See Fig. 3*b*).

It is well known that difficulties arise when comparing the shape of one luminosity curve with that of another because it is usually found that alternative explanations of the differences in shape are possible. In consequence one has to be guided by the circumstances of the case. Thus in the case under consideration the alternative views are (*a*) that proposed by FORBES and (*b*) that proposed by the writer. According to FORBES the inflection in the yellow part of the spectrum is due to an increase in the relative luminosity in the orange-red of the spectrum at about 0·62 μ, brought about by the red receptor process which in his opinion maintains its sensitivity better, as light intensity is reduced, than either the green or the blue receptors do. According to the writer, on the other hand, the inflection is due to a relative decrease in sensitivity of yellow receptors which operate more strongly than the red and the green receptors when light intensity is high, but which operate less strongly than the red and the green receptors when light intensity is reduced. Now there is one important fact to be kept in mind, namely that white maintains its whiteness as light intensity is reduced, and therefore the inflection found by SLOAN at the long wavelength end of the spectrum must have a counterpart at the short wavelength end. Another point is that these inflections would be expected to be accompanied by changes in hue, that is if it be true, as most physiologists suppose, that hue and luminosity are mediated by the same receptors. On the basis of FORBES' suggestion, namely that the inflection in the long wavelength end of the spectrum is due to a relative increase in sensitivity in the red, it would be expected that there would be a corresponding relative increase in sensitivity in the bluegreen because otherwise white cannot remain unchanged but must alter to pink. It would also be expected that both red and bluegreen would show some colour changes. But none of these anticipations is found as the result of experiment. Now, on the basis of the writer's suggestion, namely that SLOAN's inflection in the luminosity curve is due to reduced sensitivity in the yellow, it would be expected that there would be a corresponding reduction in the blue in order that white may remain unchanged. It would also be anticipated that there would be changes in colour in both yellow and blue. Now all these anticipations are in agreement with experiment because a notch has been found in the blue corresponding to the one in the yellow on reducing the light intensity, and the colour changes of yellow to pale grey, and of blueviolet to dark grey, have already been noted above.

As already stated with reduction of the visual angle which the test object subtends at the eye an inflection was found by WRIGHT in the luminosity curve in the long wavelength end of the spectrum. This, as in the case of SLOAN's inflection, might be due either to enhanced sensitivity in the red or to reduced sensitivity in the yellow. If the former were true there should be a corresponding increase in the bluegreen, but if the latter were true there should be a corresponding decrease in the blue. Moreover, there should be changes of colour both of the yellow and of the blue. THOMSON has found recently the notch in the blue, and the writer has found both these changes of colour. Moreover, these have been confirmed by WILLMER and WRIGHT[1], who found neutral points both in the yellow, at 0·578 μ, and in the blue, at 0·41 μ, with fields subtending 15 minutes of arc at the observer's eye.

There is one way in which the notches in the yellow and in the blue could be accounted for satisfactory,

[1] W.D. WRIGHT, The Refractionist *31*, 53 (1942).
[2] L.L. SLOAN, Psych. Mon. *38*, 1 (1928).

[1] E.N. WILLMER and W.D. WRIGHT, Nature *156*, 119 (1945).

namely by supposing that in addition to colour receptors of other types there are some which have the specific property of responding to yellow, and others which have the corresponding property of responding to blue. When the visual angle is large all types respond but when it is sufficiently reduced the yellow and the blue ones become inactive, thus causing a reduction of light intensity which shows itself by notches in the luminosity curve in the yellow and in the blue, and at the same time causing a loss of colour in both these regions of the spectrum. There is, however, another possibility which must now be examined, namely that both notches may be caused by the absorption of light by pigments, the yellow by hæmoglobin for example and the blue by xanthophyll or by some other yellow pigment. These possibilities will be examined in the next section.

(4) *Macular pigmentation*

Hæmoglobin, which occurs normally in the bloodstream in two forms namely oxidized and reduced, exhibits two sharply defined absorption bands between the D and E Fraunhofer lines when in the oxidized state, and a single broad ill defined band when in the reduced condition. The oxyhæmoglobin bands have maximæ of absorption at 0·577 μ for the alpha band, and at 0·540 μ for the beta band. In addition to these two bands there is the beginning of a gamma band in the bluegreen and this extends into the ultraviolet. The reduced hæmoglobin band has a maximum of absorption at 0·55 μ, and there is a second band in the ultraviolet. If light on its way through the eye to the retinal receptors encountered a layer which contained hæmoglobin then this pigment will absorb some of the incident light and the absorption would be greatest in that part of the spectrum which correspond in wavelength to the maxima of the absorption bands of the hæmoglobin. If then part of the retina contained hæmoglobin, and part did not, the luminosity curve of the one part might be expected to differ from that of the other part at those wavelengths at which the absorption bands of hæmoglobin occur. Is it possible that the notch in the luminosity curve in the yellow part of the spectrum is due to absorption on the part of hæmoglobin? It seems unlikely that such is the case for four reasons: (*a*) the whole of the central area of the fovea of man is devoid of superficial blood vessels, that is of branches of the central artery and vein of the retina so that this central area appears to depend for its nutrition solely on the choroidal blood plexus which lies behind the pigment cell layer, and in consequence is not traversed by light which is passing through the retina on its way to the receptors. (*b*) If a test object of large size produced an image on the retina which lay partly on retina with superficial blood vessels and partly on retina without such vessels, whereas a smaller test object produced an image which lay entirely on retina without superficial vessels, it would seem likely that the luminosity curve of the larger field would show notches whereas the smaller one would not. In fact, as we have seen above the exact opposite is the case. (*c*) It was shown by the writer that the colour changes, and it was found by WRIGHT that the notch in the yellow, are not limited to the central part of the fovea only. According to the writer both the colour and the luminosity changes can occur anywhere, in the retina depending solely on such factors as light intensity and size of field. When these together exceed a certain critical value there is full colour vision and a smooth luminosity curve (the precise shape of which depends on the relative contributions of the receptors present in the part of the retina which is receiving stimulation). When, on the contrary the critical value is not reached, there is reduced colour vision in which both yellow and blue appear to be replaced by neutral tints, and notches are found in the luminosity curve both in the yellow and in the blue. (*d*) Neither oxyhæmoglobin, reduced hæmoglobin, nor a mixture of the two would produce a notch in the yellow of the same shape as those found in the luminosity curve.

A similar enquiry must now be made with regard to the notch in the blue part of the spectrum, and in this case it is the yellow foveal pigment which comes up for special consideration. Reports concerning this pigment are conflicting. According to GULLSTRAND the pigment is not present in the retina during life but only develops as the result of a *post mortem* reaction. Its presence is not observed in the normal human retina when it is examined by means of the ophthalmoscope using ordinary white light for purposes of illumination. But it is claimed to be visible when red free-light is used. According to POLYAK the pigment is seen in histological sections in the fourth and succeeding layers of the retina. In this case it would be almost completely absent from the foveal centre, but would rapidly increase in amount as the retina thickens on passing from the foveal centre towards the outer rim of the fovea. WALD[1] extracted a yellow pigment from a number of human foveas, but unfortunately he does not give any details concerning them. Thus we do not know whether they were obtained from eyes within a few minutes of their removal from the orbit, nor whether the retinas were normal and were free from pathological change. As the result of examining the extracted pigment he identified it as xanthophyll. But there seems to be some doubt as to the exact light transmission by this pigment at different wavelengths. In spite of these uncertainties as to the nature of the foveal pigment it seems to be possible to find a definite answer to the question "Can the notch in the luminosity curve, which develops when visual angle is made

[1] G. WALD, J. Gen. Physiol. *31*, 377 (1948).

small or when light intensity is reduced, be due to foveal pigment?". It seems most unlikely, if not impossible, for this to be the case, for if POLYAK is correct as to the distribution of this pigment, then since it is absent from the foveal centre a small test object would be less likely to exhibit a notch in the blue than a larger one. But as we have seen the exact opposite is the case.

Both in the case of yellow and in the case of blue it seems most unlikely that the notches which are found in the luminosity curve would be caused by pigments, through which the light has to pass on its way to the receptors. But even if the notches were produced in that manner the latter would not cause the alterations in colour which both yellow and blue are found to undergo. We must therefore conclude, in the absence of some other acceptable explanation, that both the notches and the colour changes are due to an alteration in receptor activity, that is that yellow and blue receptors undergo modification whereas, for example, red ones and green ones do not.

(5) *Alterations in receptor activity*

The mechanism of the colour changes proposed at the end of the previous section is at variance with the tenets of the three-colour theory, and is based on the supposition that the inflections in the luminosity curve found in the yellow and in the blue are depressions of activity, that is are notches or troughs. In order to make certain on this point, the alternative view should be reconsidered, namely that they are enhancements of activity as suggested by FORBES in the case of SLOAN's inflection. In order to account for the yellow inflection we must suppose that the red receptors maintain their sensitivity with reduction of visual angle or of light intensity better than do the green or the blue ones. In order to account for the inflection in the blue we must suppose similarly that the blue receptors maintain their sensitivity better than do the red ones or the green ones. But it will be remembered, in order to account for the replacement of blue by dark grey or black, that it was postulated, on the basis of the three-colour theory, that the nervous pathway is severed which connects the receptors for blue rays and the brain centre by which blue is perceived. Now on the contrary in order to account for the inflection in the luminosity curve in the blue it is necessary to suppose that the blue receptors maintain their sensitivity better than the green ones or the red ones. How could they do this if their nerve path had been cut? Either the blue receptors maintain their sensitivity, or they do not, and they cannot do both at the same time. Thus supporters of the three-colour theory find themselves faced by a dilemma because they are able to account either for the colour change in the blue, or for the luminosity inflection in the blue, but not for both at the same time.

(6) *The evidence for independent yellow receptors*

It was shown in the previous section that the alterations in colour vision, which occur at small visual angles and at reduced light intensities, can only be accounted for it there are independent yellow receptors. In this section other evidence will be summarized for the existence of this type of receptor. If this type of receptor did not exist then a monochromatic yellow light would stimulate red receptors and green receptors only, and so would resemble closely the stimulation produced by a mixture of red rays and green rays which have been mutually adjusted to match the yellow. Vice versa, if in a number of respects a yellow and a redgreen mixture differ from one another then these differences provide evidence for independent yellow receptors. When, employing a perimeter, ABNEY measured the sizes of the fields for rays of different colour, he found that a pure yellow had one of the largest fields, whereas a redgreen mixture had one of the smallest.

When STILES and CRAWFORD[1] determined the retinal direction effect for rays of different colour, they found that the magnitude of the effect for yellow was quite different to those either of red or of green.

When the various colours of the spectrum are matched by means of three selected spectral colours, for example, red of 0·65 μ, green of 0·53 μ, and blue of 0·46 μ, it is found that pure spectral yellow cannot be matched by persons with normal colour vision by a mixture of red and green. This is because the pure yellow stimulates the yellow receptors strongly, and the red and the green receptors less strongly, whereas the opposite is the case with the redgreen mixture. There is an alternative explanation of these facts which is based on the three-colour theory, namely that the receptors have broad responses with very considerable overlap. As the writer has pointed out elsewhere there is no confirmatory evidence of this hypothesis and moreover it leads to the erroneous conclusion that the partially colour-blind protanomalous trichromats have more selective receptors which do not overlap nearly as much as those present in the normal-sighted subject.

The writer, employing an optical device called a microstimulation apparatus for producing tiny rays of monochromatic light, found two pieces of evidence in favour of the existence of independent yellow receptors: (*a*) There was a definite fixation point for this colour intermediate in retinal position between that for orange and that for green. (*b*) There was a specific sensation produced by rays of about 0·58 μ,

[1] W. S. STILES and B. H. CRAWFORD, Proc. Roy. Soc. B. *112*, 422 (1933).

which differed from those produced by orange rays or by green rays.

EDRIDGE-GREEN and MARSHALL, employing monochromatic sodium light for producing adaptation of the eye, then looked at the spectrum of a source of white light. They noticed that red is now crimson, that orange is pale pink, that yellow is grey or even purplish grey, that yellowgreen is pale bluegreen, that green is bluegreen and that blue and violet are dark grey or even black. EDRIDGE-GREEN and MARSHALL concluded that this is evidence for an independent yellow receptor, which is selectively reduced in sensitivity when the retina has been adapted by means of sodium light. BURCH repeated these experiments and was unable to confirm this conclusion. He did, however, decide, as the result of adaptation to other monochromatic radiations, that there are four types of receptor, red, green, blue and violet, a conclusion to which HOLMGREEN had arrived previously as a result of stimulating the human retina by means of narrow beams of yellow and of blue light. The writer repeated EDRIDGE-GREEN and MARSHALL'S experiments (*a*) using filtered sodium lamp-light so that only the radiations of ·5890 and ·5896 μ were present, also using (*b*) a monochromatic yellow light, and (*c*) a redgreen mixture which matched this yellow light as closely as possible in hue, brightness and saturation, both of the latter (*b* and *c*) being obtained by using specially prepared colour filters. Employing these three yellow lights for producing adaptation of the eye, the writer confirmed in every respect the descriptions of their experiments given by EDRIDGE-GREEN and MARSHALL, and he arrived at the same conclusion as they had done, namely that here there is definite evidence for independent yellow receptors.

There are other circumstances in which yellow and a redgreen mixture do not resemble one another physiologically, thus lending further support to the view that there are specific receptors for yellow as well as those for red, for green and for blue.

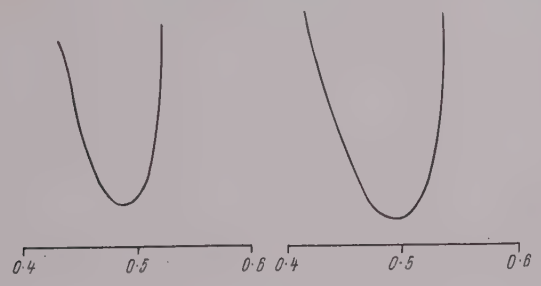
(7) *Alterations of colour vision with light intensity*

It is not proposed to go thoroughly into all the phases of colour vision and to show that in every case a polychromatic theory is necessary, but rather to concentrate attention on the chromatic aberration of the eye and to describe, so far as is known at present, the exact nature of the physiological mechanism by which it is corrected. If, at a medium intensity of illumination, we look at coloured test objects we appreciate all the colours of those objects, that is if we have normal colour vision. If now, the intensity be greatly reduced colours are found to fade and disappear, and everything appears black, white or grey, that is there is colourless vision. If on the contrary the intensity be greatly increased, in this case also it is found that colours disappear and once more there is colourless vision. In between these two extremes of light intensity, both of which are accompanied by colourless vision, there is colour vision but this is not homogeneous since it is found to vary in quality according to the intensity of illumination. Thus at high intensities, below that required to cause colourless vision, there is dichromatic vision resembling that of the protanope or the deuteranope, that is the long wavelength end of the spectrum looks yellow, and the short wavelenght end looks blue. On the other hand at low intensities, above those required to cause colourless vision, there is again dichromatic vision, but this time it resembles that of the tritanope, and the long wavelength end of the spectrum looks a purplish-red and the middle looks a bluishgreen. When this type of vision is in use there is no trace of yellow or of blue. Now here is the important point. Not only is this form of dichromatic vision found when tests objects are of normal size and light intensity low, but also when light intensity is normal and the test objects are small in size. Experiment shows clearly that the factor which determines whether there shall be this type of vision or not is the product of the intensity and the area of the retinal image. If the product is large there is normal colour vision, but if it is small then there is abnormal vision. At ordinary light intensities the fringes produced by chromatic aberration are of such a size on the retina that there is either dichromatic or colourless vision, and consequently the yellow and the blue colours of the fringes are not observed. Thus chromatic aberration is effectively dealt with by these physiological alterations in colour vision.

Let us now turn our attention to the larger issue and consider how these changes in colour vision are themselves brought about. To begin with let us restate the facts; at very low light intensities there is colourless vision, probably mediated by the rod receptors. At low intensities there is crimson-bluegreen dichromatic vision. At medium intensities there is full colour vision. A further increase in intensity causes this to be replaced by yellowblue dichromatic vision. Lastly at extremely high intensities there is colourless vision once more. How can these facts be accounted for? One very simple explanation would be to suppose that there are four types of receptor: purplish red, yellow, bluegreen and blue; at high light intensities and at large visual angles the second and fourth types are functioning alone; at low light intensities and at small visual angles the first and third types are functioning alone; at ordinary light intensities and visual angles all four types are functioning. This slightly modified form of HERING'S theory will be considered in the next section, and it will be shown that this theory fails to comply with certain important aspects of human colour vision. An alternative hypothesis will therefore be considered in the last section of this paper.

(8) *The four-colour theory*

The evidence produced in the previous section of this paper for red (crimson), yellow, bluegreen and blue receptors, leads to a consideration of HERING'S four-colour theory. Unfortunately this theory fails to comply with certain facts of colour vision, the most important of which is hue discrimination. As is to be expected, the appreciation of hue depends on the differential stimulation of not less than two different types of receptor. Thus suppose a human subject to have in his retina two types of receptor only, one type having its maximum sensitivity at one wavelength and the other type having its maximum sensitivity at another wavelength, then the spectrum will be divisible into three parts: a long wavelength part "A" to which one type of receptor alone is sensitive; a short wavelength part "C" to which the other type of receptor alone is sensitive; and in between these a third part "B" comprising all the medium wavelengths to which both types of receptor are sensitive. Now in



a *b*

Fig. 4.
a Hue discrimination of a protanope
b Hue discrimination of a deuteranope
Discrimination in arbitrary units, vertical. Wavelengths, horizontal.

parts A and C no hue discrimination is possible because only one type of receptor is stimulated, and therefore a change of wavelength produces an alteration in the degree of stimulation of one type of receptor only, that is, a variation of brightness is found to occur. In part B on the other hand hue discrimination is provided for and it will become most acute at that part of the spectrum at which a small change of wavelength produces the maximum alteration in the stimulation of the two types of receptor. If the response curves of both these two types are smooth ones it is likely that the maximum acuity will be found at some wavelength in between those at which the two response curves reach their maximum values, and hue discrimination will be found to be represented by a simple U-shaped curve. In confirmation of this reasoning the hue discrimination of the protanope and of the deuteranope may be pointed to, and the fact that in both these classes of dichromat the hue discrimination curve has a simple U-shape. See Fig. 4.

Now a human subject who has three types of receptor, one operating at long, one at medium, and one at short wavelengths, should have two separate U-shaped hue discrimination curves, one due to the long and the medium wavelength receptors acting in conjunction with one another and the other due simularly to the medium and short wavelength receptors. Moreover, such is found by experiment to be the case, as shown by an examination of the hue discrimination of the protanomalous trichromat who has three types of receptor. See Fig. 5.

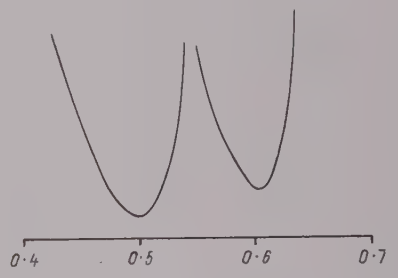


Fig. 5. – Hue discrimination of a protanomalous subject. Discrimination in arbitrary units, vertical. Wavelengths, horizontal.

On the same basis a human subject who has four types of receptor, one with its maximum response in the red, one with its maximum in the yellow, one with its maximum in the bluegreen and one with its maximum in the blue or blueviolet, and this is the arrangement suggested by HERING, should have hue discrimination conforming to three U's; one due to red and yellow receptors, one due to yellow and bluegreen

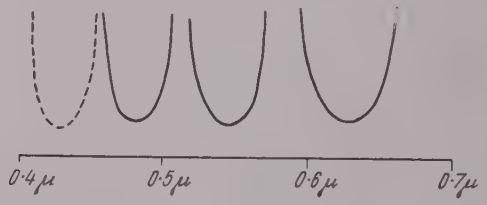


Fig. 6. – Hue discrimination based on HERING's theory. Discrimination in arbitrary units, vertical. Wavelengths, horizontal.

receptors and one due to bluegreen and blue (or blueviolet) receptors. But if the red type of receptor also operates at short wavelengths as well as at long ones there will be a fourth U-curve due to the interaction of the blue (or blueviolet) receptor with the repetition of the red receptor in the extreme violet. See Fig. 6. Now when these theoretical curves derived from the

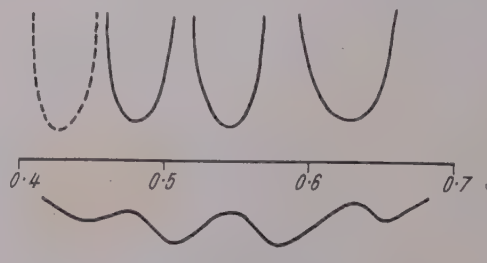


Fig. 7. – Upper curve: Hue discrimination based on HERING's theory. Lower curve: Hue discrimination found by experiment. Discrimination in arbitrary units, vertical. Wavelengths, horizontal.

	42	455	48	50	52	54	585	605	55
Spectral mixture (normal subject)	P	450	–	498	–	543	600	600	P
Hue discrimination (normal subject)	–	458	P	P	–	535	P	616	P
Spectral mixture (in protanomaly)	–	460	–	–	–	538	–	590	–
Hue discrimination (in protanomaly)	–	P	–	–	–	552	–	P	–
Subjective colour method	420	450	480	510	–	540	575	610	640
Fixation point method	420	460	–	500	–	540	580	620	660
Retinal direction effect	–	P	P	P	P	P	P	P	–
Conditioning method	–	–	P	–	–	–	585	–	–
Luminosity curve (reduced foveal vision)	–	–	–	–	–	–	(585) (565)	–	–
Periphery of normal subject	P	–	471	495	–	–	(576) (585)	–	P
Fovea at high intensities	P	–	476	507	–	–	574	–	P
Fovea at low intensities	P	–	P	500	–	–	570	–	P
Fovea at small visual angles	P	–	P	500	–	–	578	–	P
Granit using the microelectrode	420	460	480	500	530	540	580	600	–
Granit using electropolarization	–	450	–	–	–	520	–	610	–

four-colour theory are compared with those obtained by experiment it will be seen how very unlike they are. See Fig. 7.

We are forced to the conclusion that supporters of the four-colour theory can give no adequate account of the hue discrimination of normal sighted subjects.

A similar statement must be made concerning at least three other aspects of human colour vision: (*a*) the retinal direction effects of STILES and CRAWFORD; (*b*) the number of separate fixation points at the foveal centre, and (*c*) the number of subjective colours produced by stimulation of the fovea by means of monochromatic sources of small size. Now it seems likely that no one of these taken alone would be regarded as having sufficient weight to necessitate the abandonment of HERING'S theory; taken together, however, they constitute a serious setback to that theory which cannot be overlooked.

(9) *The polychromatic theory*

We have seen in the previous sections that four types of receptor alone would provide all that is necessary in order to comply with certain aspects of human vision, but that other aspects are not so favourably dealt with, one of these being hue discrimination. This is found by experiment to be good in the yellow and the bluegreen, and to be poor in the green and at both ends of the spectrum. In order to conform with these facts it is necessary that there should be receptors of three main-types: orange, green, and blueviolet. Where the response curves of the first pair, the orange and green, overlap, there should be good hue discrimination, and this provides the optimum in the yellow. Where the response curves of the second pair, the green and blueviolet, overlap, there should again be good hue discrimination and this provides the optimum in the bluegreen. Now three types of receptor, such as these, would agree with spectral mixture data and with current descriptions of cases of colour blindness.

The plan which is therefore suggested is that there are seven types of receptor in the human retina: (1) red or crimson, (2) orange, (3) yellow, (4) green, (5) bluegreen, (6) blue, and (7) blueviolet. The yellow and the blue receptors function at high intensities of illumination and at large visual angles. The red (or crimson) and the bluegreen receptors function at low light intensities and at small visual angles. Receptors of all types function at medium light intensities and normal visual angles, but the major role is played by the orange, the green and the blueviolet receptors. For convenience these combinations of receptors have been called by the writer the yellow-blue (Y–B) unit, the red-bluegreen-red (R–BG–R) unit. The "R" is repeated because red or crimson receptors must have two separate response curves, one in the red part and one in the violet part of the spectrum. Lastly there are the orange, the green and the blueviolet receptors which comprise what has been called the tricolour unit.

The positions in the spectrum of the apices of the response curves of certain of these receptors has been identified with some degree of certainty and are given in the Table.

Various hypotheses have already been advanced in order to account for these seven types of receptor. GRANIT[1] has suggested that those of the Y–B and of the R–BG–R units are derived from the receptors of the tricolour unit by processes of inhibition and summation. WRIGHT[2] has supposed that during evolution a single type of receptor first specialized into yellow and blue types, and that then many of the yellow specialized into orange and green types. If this process was repeated a third time, so that some of the blue ones have specialized into bluegreen and blue violet it would go far to comply with the polychromatic theory.

The author has been struck by the following curious point: at low intensities the long wavelength receptor

[1] R. GRANIT, J. Neurophysiol. *11*, 239 (1948).
[2] W. O. WRIGHT, verbal communication (1948).

is red (or crimson); at medium intensities it is orange; at high intensities it is yellow. Thus there is a change in spectral position with change of light intensity. Can it be that the same spectral change takes place with the short wavelength receptor, which is bluegreen at low light intensities and is blue at high ones? If so it would comply with some very interesting experimental results of THOMSON's[1]. He has found, what he has aptly called, "the reverse Purkinje effect", namely a movement of the apex of the photopic luminosity curve towards shorter wavelengths as light intensity is increased.

Whatever may be the outcome of these speculations one thing is certain: we know that the century old problem of the correction of the chromatic aberration of the eye is now solved. All the details of the correcting process are not yet known because they involve facts which lie at the very bases of human colour vision.

Zusammenfassung

1. Eine Untersuchung des Linsensystems des menschlichen Auges zeigt, daß es eine chromatische Abweichung haben muß. Dies wird mit folgendem bestätigt: a) beim Sehen durch ein Kobaltglas, b) mit einer teilweisen Verlegung der Pupille und c) durch die Messungen der chromatischen Aberration, wie sie übereinstimmend von verschiedenen Forschern erhalten wurden. Die durch die chromatische Abweichung verursachten farbigen Ränder sind beim Normalsehen nicht vorhanden; auch wird die Sehschärfe weder durch den Gebrauch einer Helmholtzschen Korrektivlinse noch im monochromatischen Licht verbessert. Es war zu fragen, wie sich diese anscheinend widersprechenden Befunde auf eine befriedigende Weise erklären lassen.

2. Wird der Sehwinkel reduziert, dann wird aus Gelb, Blaßgrau und aus Blau Dunkelgrau. Dieses Abblassen der Farben findet leichter statt, wenn Gelb und Blau einander nahestehen; es wird durch physiologische Vorgänge verursacht. Diese sind es, die die Randfarben ausschalten und damit die chromatische Abweichung des Linsensystems des Auges auskorrigieren. Die Helmholtzsche Linse und das monochromatische Licht verbessern das Sehen deswegen nicht, weil das bereits durch diese physiologischen Vorgänge geschehen ist.

3. Als vorläufige Erklärung nach der Dreifarbentheorie wurde für das Abblassen von Gelb und Blau folgendes angeführt: Die Verbindung der Blaurezeptoren mit den entsprechenden Hirnzentren wird aufgehoben. Dabei sind die Grünrezeptoren sowohl mit ihrem eigenen Zentrum für die Grünwahrnehmung wie auch mit dem Zentrum für die Blauwahrnehmung verbunden. Dies läßt das Gelb dem Weiß ähneln, da beide nun alle drei Hirnzentren reizen. Zugleich wird aus Blau Dunkelgrau oder Schwarz, da die Blaurezeptoren außer Funktion gesetzt sind. So sind diese Farbveränderungen befriedigend erklärt. Es gibt aber außerdem noch umgrenzte Helligkeitsveränderungen im gelben und blauen Teil des Spektrums, welche sich auf Grund einer Dreifarbentheorie nicht deuten lassen.

4. Die Einschnitte in der Helligkeitskurve im Gelb- und Blaubereich könnten auf Absorption durch Farbstoffe in der Macula beruhen. Das Hämoglobin würde den Einschnitt im Gelben hervorrufen, während der gelbe Farbstoff der Macula den im Blauen vorhandenen verursachen könnte. Die Untersuchung der Lichtabsorption und der Verteilung dieser Farbstoffe in der Netzhaut zeigt aber, daß die erwähnten Substanzen nicht mit den Einschnitten in der Helligkeitskurve zusammenhängen.

5. Die Ansicht, daß die Einschnitte im Gelben und Blauen nicht durch eine Herabsetzung der Tätigkeit der Gelb- und Blaurezeptoren, sondern durch eine gesteigerte Aktion der Rezeptoren für Rot und Violett verursacht werden, wird durch die experimentellen Befunde nicht gestützt.

6. Die Farbeinbuße im Gelben und die Helligkeitsherabsetzung durch Reduzierung der Lichtstärke oder des Sehwinkels wird am besten mit dem Ausfall besonderer Gelbrezeptoren erklärt. Diese sind in Funktion, wenn der Sehwinkel groß und die Lichtstärke hoch ist. Sie stellen aber ihre Tätigkeit ein, wenn diese Bedingungen nicht erfüllt sind. Die Unabhängigkeit der Gelbrezeptoren wird durch zwei Gruppen von Befunden bestätigt: a) in verschiedener Hinsicht gleicht das reine Gelb nicht der ihm ähnlichsten Mischung aus rotem und grünem Licht. Solche Unterschiede sind bezüglich der Größe des Sehfeldes, der retinalen Richtungseffekte, der Sättigung, der Lage der Fixationspunkte auf der Netzhaut und der Wirkung der selektiven Adaptation festzustellen. b) Die Übereinstimmung zwischen reinem Gelb und der Rot/Grün-Mischung wird durch verschiedene Faktoren gestört: vermehrte bzw. verminderte Lichtstärke, herauf- bzw. herabgesetzte Weite des Sehwinkels, Adaptation an ein helleres bzw. schwächeres Licht.

7. Mit der Lichtstärke wird auch das Farbensehen verändert. Bei sehr geringen Lichtstärken wird nur ein farbloser Eindruck in der Fovea hervorgerufen. Bei niedrigen Lichtstärken gibt es nur ein dichromatisches Sehen von Karmesinrot und Blaugrün. Bei mittleren Lichtstärken werden die Farben normal wahrgenommen. Bei hohen Lichtstärken gibt es blau-gelb dichromatisches Sehen und bei sehr hohen Lichtstärken ist der Eindruck wieder farblos. Die Größe des gereizten Netzhautbezirkes ist ebenfalls ein wichtiger Faktor. So gibt es bei kleinen Sehwinkeln karmesinrot-blaugrün dichromatisches Sehen, während Gelb und Blau nicht wahrgenommen werden. Auf diese Weise werden die durch chromatische Abweichung verursachten gelben und blauen Ränder ausgeschaltet.

8. Nach der HERINGschen Theorie gibt es vier Farbempfindungen: Karmesin (rot), Gelb, Blaugrün (grün) und Blau. Diese würden die im vorausgehenden Teil beschriebenen Arten des Farbsehens erklären. Leider stimmt aber diese Theorie schlecht mit den an normalsichtigen Versuchspersonen erhobenen Befunden über Unterscheidungsfähigkeit für Farbtöne überein. Diejenigen Bereiche des Spektrums, in denen nach dieser Theorie das Unterscheidungsvermögen besonders gut sein sollte, erweisen sich im Experiment als schlecht und umgekehrt. Die Theorie hält auch in anderer Beziehung nicht stand.

9. Um die Befunde über Farbtonunterscheidung und um andere experimentelle Tatsachen zu deuten, müssen mehr als drei oder vier Arten von Farbrezeptoren angenommen werden. Nach den vorliegenden Daten dürften besondere Rezeptoren für sieben Farben angenommen werden: 1 Karmesin, 2 Orange, 3 Gelb, 4 Grün, 5 Blaugrün, 6 Blau und 7 Blauviolett. 3 und 6 funktionieren auch bei hohen Lichtstärken und großen Sehwinkeln. 1 und 5 arbeiten bei sehr niedrigen Lichtstärken und kleinen Sehwinkeln. Alle Rezeptoren sind bei mittleren Lichtstärken und Sehwinkeln in Tätigkeit. Die Lage der Reaktionskurven gewisser Rezeptoren im Spektrum ist mit einiger Sicherheit ermittelt worden. Es wird diskutiert, wie diese sieben Rezeptortypen aus ursprünglich weniger Arten abgeleitet werden könnten.

[1] L.C. THOMSON, J. Physiol. *106*, 59 (1947).

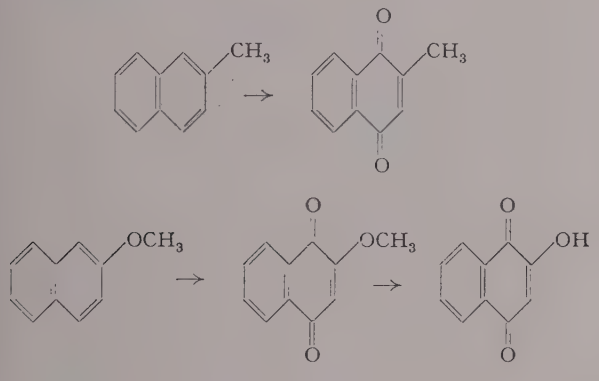
Brèves communications - Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Nouveaux procédés de synthèse de la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone

Pour effectuer la synthèse de la 2-hydroxy-1-4-naphtoquinone FIESER a préconisé deux procédés plus ou moins compliqués[1].

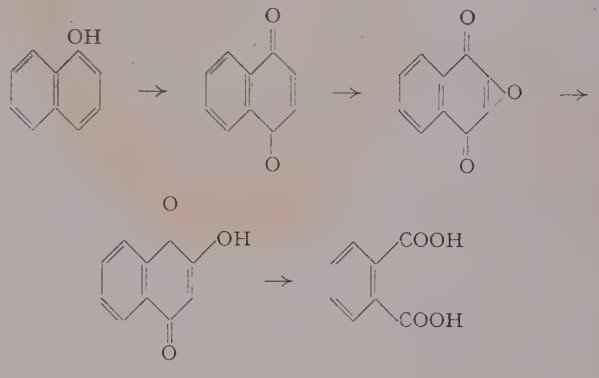
En vue de rechercher une méthode encore plus simple, nous sommes tout d'abord partis du fait que le groupement méthoxy (OCH_3) oriente très souvent les réactions dans le même sens que le méthyle (CH_3). Sachant qu'il est possible d'oxyder le 2-méthyl-naphtalène en 2-méthylnaphtoquinone-1-4[2], nous avons pensé qu'un mécanisme analogue devait permettre la transformation de la néroline en 2-méthoxy-1-4-naphtoquinone, substance facile à déméthyler et à transformer en 2-oxy-1-4-naphtoquinone.



L'emploi d'anhydride chromique, ou encore de tétracétate de plomb, en milieu acétique, nous a permis effectivement d'isoler la 2-méthoxy-1,4-naphtoquinone. Malheureusement, les rendements en corps cherché sont relativement faibles et des recherches supplémentaires sont encore nécessaires pour transformer ces modes d'oxydation en méthodes de préparation utilisables dans la pratique.

Généralisant alors aux naphtols une technique d'oxydation qui avait déjà permis à BRECHT et ROGERS[3] d'obtenir des oxyquinones en partant d'acides phénoliques monocycliques, nous avons traité le β-naphtol par de l'eau oxygénée à 30% en milieu alcalin. Le résultat a été négatif; par contre l'α-naphtol, traité dans les mêmes conditions, nous a fourni des rendements acceptables en 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone. Au cours de cette oxydation, il est nécessaire d'éliminer le sel de sodium de la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone au fur et à mesure de sa formation, car l'action prolongée de H_2O_2 peut aboutir à une rupture de cycle avec formation de quantités plus ou moins importantes d'acide phtalique.

Pour cette dégradation oxydative nous proposons le schéma suivant:



Partie expérimentale

2-méthoxy-1,4-naphtoquinone: $C_{11}H_8O_3$

a) Par oxydation chromique. A une solution glacée de 40 g d'acide chromique dans 75 cm³ d'acide acétique à 80%, ajouter lentement, en agitant, une solution de 13 g de néroline dans 100 cm³ d'acide acétique. Abandonner le mélange à la température ordinaire pendant 4 jours, en agitant de temps en temps, puis ajouter un grand volume d'eau; épuiser la solution verdâtre avec très peu d'éther, dans une ampoule à décantation. Après quelques heures, des cristaux vert-jaunes apparaissent à la surface de séparation du liquide aqueux et de l'éther. Essorés, ces cristaux fondent à 183° et après sublimation donnent naissance à de belles aiguilles jaune-citron. F: 183,5°.

C calculé 70,2%	H calculé 4,25%
C trouvé 69,9%	H trouvé 4,12%

Par mélange de ces cristaux avec un échantillon authentique de 2-méthoxy-1,4-naphtoquinone préparé selon FIESER, le point de fusion n'est pas abaissé.

b) Par oxydation de la néroline a l'aide du tétracétate de plomb. 1,58 g de néroline (1/100 de molécule), dissous dans 10 cm³ d'acide acétique, sont additionnés d'une solution acétique de tétracétate de plomb capable de libérer au total 0,03 atomes d'oxygène. Le mélange est abandonné à la température du laboratoire jusqu'à disparition quasi totale de son pouvoir oxydant vis-à-vis de l'iodure de potassium (durée 4 jours environ). A ce moment, le contenu du ballon est versé dans un excès d'eau et le précipité formé est repris par l'éther; la solution éthérée est lavée à l'eau. Après avoir chassé le solvant, le résidu est soumis à la sublimation. Cristaux jaunes identiques à ceux obtenus au cours de l'oxydation chromique. F. 183,5°

Rendement: quelques centigrammes seulement.

2-hydroxy-1,4-naphtoquinone (lawsone)

Dissoudre 40 g de soude dans 80 cm³ d'eau, puis ajouter 14,4 g d'α-naphtol (0,1 molécule). Refroidir la solution obtenue et ajouter goutte à goutte 40 cm³ d'eau oxygénée à 130 volumes. Il apparaît au début un précipité blanc et la température du mélange peut atteindre 50°. Quand l'addition de H_2O_2 est terminée, continuer le chauffage au bain-marie à 50°, en agitant continuellement. Le sel de sodium de la lawsone, peu soluble dans la soude, apparaît au bout d'un certain temps, sous forme d'un précipité rouge caractéristique, qui peut être séparé par centrifugation. La solution surnageante est additionnée de 10 g de soude en pastilles et de 10 cm³ d'eau oxygénée. Il se forme ainsi, à 50° et après 12 heures de réaction, une nouvelle quantité de sel sodique. La solution est alors acidifiée avec de l'acide sulfurique dilué et épuisée à l'éther. Le liquide éthéré abandonne le reste de la lawsone à une solution de bicarbonate de sodium d'où le produit cherché peut être séparé par acidification. Les eaux-mères concentrées à sec abandonnent un résidu d'acide phtalique recristallisable dans le benzène bouillant (F. 225–230°).

[1] L. FIESER, Org. Synthesis *21*, 56 (1948); Amer. Soc. *70*, 3165 (1948).

[2] V. VESELÝ et J. KAPP, Rec. chim. Trav. Pays-Bas *44*, 370 (1925).

[3] E.A. BRECHT et C.H. ROGERS, J. Amer. Pharm. Ass. *29*, 178 (1940).

Pour purifier la lawsone contenue dans les culots de centrifugation, ces derniers sont dissous dans de l'eau. La solution est acidifiée par HCl et le précipité repris par de l'eau bicarbonatée à chaud. Après filtration, lavage à l'éther et réacidification, il se sépare 6 g de lawsone. F. 188°. Une sublimation sous vide permet d'obtenir des cristaux jaunes, F. 194°, identiques en tous points à la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone préparée selon Fieser.

D. Molho et C. Mentzer

Laboratoire de chimie biologique de la Faculté des sciences, Lyon, le 1er octobre 1949.

Zusammenfassung

Zur Darstellung von 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon (Lawson) kann man 2-Methoxynaphthalin direkt mit Chromsäureanhydrid oder Bleitetracetat in essigsaurer Lösung oxydieren. Das so erhaltene 2-Methoxy-1,4-naphthochinon kann leicht (nach Fieser) zum 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon entmethyliert werden. Leider sind die Ausbeuten dieser Verfahren gering. Eine bessere und praktischere Methode zur Darstellung dieser Verbindung besteht in der Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf α-Naphthol in wässeriger, alkalischer Lösung. Dabei fällt das Natriumsalz des Lawsons als unlöslicher Niederschlag aus, und das Lawson kann auf diese Weise in reinem Zustand erhalten werden.

Über den Feinbau der Zellulose

Seit längerer Zeit wird die Zellulose zur Ergründung ihrer Depolymerisation und Feinstruktur von Svedberg und Mitarbeitern systematisch untersucht. Entsprechende zusammenfassende Darstellungen hat Svedberg laufend in Vorträgen gegeben[1].

Die Polymolekularität von nitrierten depolymerisierten Zellulosen untersuchte Rånby[2] eingehend mit Hilfe von fraktionierten Fällungen, kombiniert mit ultrazentrifugalen, osmotischen, viskosimetrischen und Diffusionsmessungen. Die hieraus resultierenden Frequenzkurven von technischen Zellulosen (Sulfit- und Sulfatzellstoff) und Baumwolle zeigten neben dem Durchschnittspolymerisationsgrad (DP) von 1000–3000 kleinere Maxima bei einem DP von 70–100 und ungefähr 200.

Bei Depolymerisationsversuchen mit verdünnter Schwefelsäure in der Siedehitze, wie sie auch Nickerson und Habrle[3] ausführten, kann festgestellt werden, daß nach einem anfänglich raschen Abbau der weitaus größte Anteil einen DP von ungefähr 100 Glukoseeinheiten (was einer Moleküllänge von ca. 500 Å entspricht) aufweist (Abb. 1). Neben dieser Hauptkomponente ergeben die Frequenzkurven ein kleineres Maximum bei einem DP von ungefähr 200. Nach längeren Hydrolysezeiten wird lediglich der Anteil mit größerem Molekulargewicht zugunsten der Hauptkomponente verringert.

Die Vermutung lag nahe, daß dieses Ergebnis in Zusammenhang mit den strukturellen Regelmäßigkeiten in der Zellulosewand steht und bei der angewandten partiellen Hydrolyse die Mizellen (= gittermäßig geordnete Bezirke)[1] freigelegt werden, welche schon vor vielen Jahren Scherrer[3] sowie Herzog und Jancke[4] auf Grund röntgenographischer Untersuchungen postulierten[5]. Die später von Hengstenberg und Mark[6], ferner von Kratky, Sekora und Treer[7] röntgenographisch ermittelten Dimensionen der geordneten Bezirke, ergaben eine Dicke von ca. 60 Å und eine Länge von 600 Å als untere Grenze.

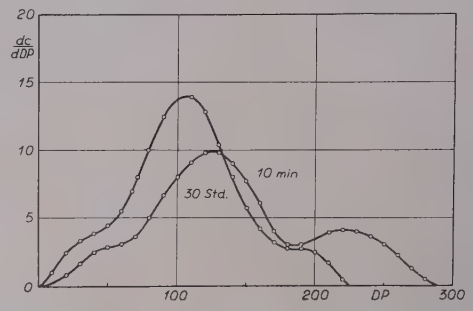


Abb. 1. Frequenzkurven von Baumwolle, 10 Min. und 30 Stdn. mit 2,5 n Schwefelsäure hydrolysiert (Ultrazentrifugierung der fraktionierten Nitrate).

Die Vermutung, wonach die Mizellen der Zellulose isolierbar sind, konnte in der Folge durch elektronenoptische und röntgenographische Untersuchungen bestätigt werden.

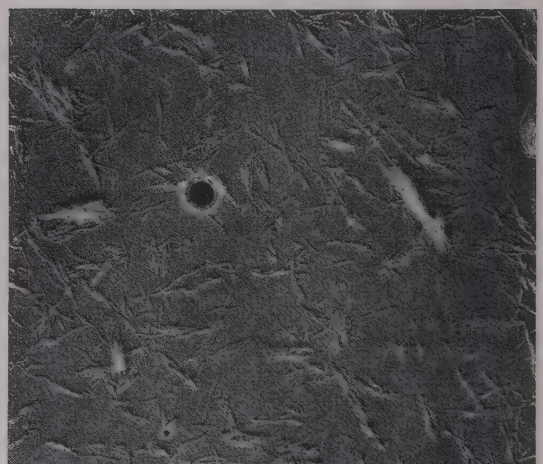


Abb. 2. Hydrolysierte Holzzellulose (12 Stdn. mit 2,5 n Schwefelsäure), präpariert auf anoxydierter Berylliummembran, beschattet mit Goldmanganin.

[1] T. Svedberg, Svensk Papperstidning *45*, 444 (1942); Cellulosechemie *21*, 57 (1943); J. Phys. Coll. Chem. *51*, 1 (1947); Svensk Papperstidning *52*, 157 (1949).

[2] Referiert von P.O. Kinell und B.G. Rånby in: *Advances in Colloid Science*, Vol. III, im Druck (New York).

[3] R.F. Nickerson und J.A. Habrle, Ind. Eng. Chem. *39*, 1507 (1947).

[1] Wir wollen uns an die von Frey-Wyssling[2] eingeführte Definition halten, wonach die geordneten Gitterbezirke in einem submikroskopischen Gelgerüst, wie es bei der Zellulose vorliegt, nicht als «Kristallite», sondern «Mizellen» bezeichnet werden.

[2] A. Frey-Wyssling, Protoplasma *25*, 261 (1936).

[3] P. Scherrer, in: R. Zsigmondys *Lehrbuch der Kolloidchemie* (Leipzig 1920), S. 387.

[4] R.O. Herzog und W. Jancke, Ber. Dtsch. chem. Ges. *53*, 2162 (1920).

[5] Auch R.F. Nickerson und J.A. Habrle l.c. haben angenommen, daß der von ihnen bei hydrolytischer Spaltung gefundene Grenzpolymerisationsgrad von 280 Glukoseeinheiten den Längen der Mizellen in der Faser entsprechen.

[6] J. Hengstenberg und H. Mark, Z. Krist. *69*, 271 (1928).

[7] O. Kratky, A. Sekora und R. Treer, Z. Elektrochem. *48*, 587 (1942).

Elektronenmikroskopisch kann nach bestimmten Hydrolysezeiten und geeigneter Präparation festgestellt werden, daß der Hauptteil aus Stäbchen mit Längen von 500–600 Å und Dicken von 50–100 Å besteht, freiliegend und in kleinen Aggregaten vereinigt (Abb. 2 und 3)[1]. Die Zellulosemizellen gelangten als stabile wässerige Sole zur Präparation[2,3].

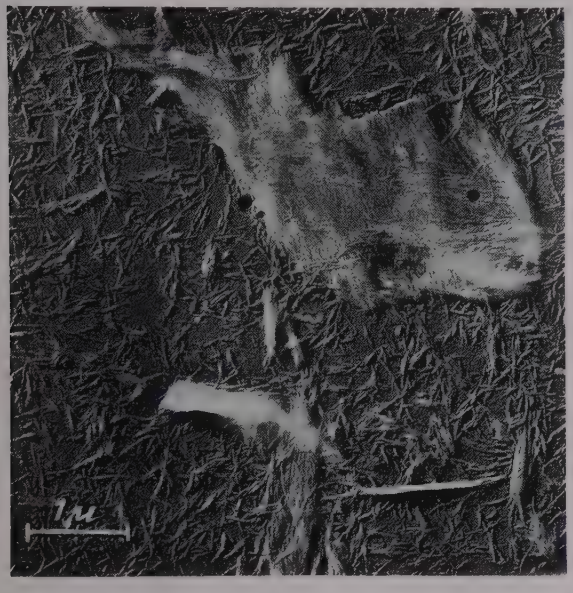


Abb. 3. Hydrolysierte Holzzellulose (12 Stdn. mit 2,5 n Schwefelsäure), präpariert auf anoxydierter Berylliummembran, beschattet mit Goldmanganin.

Nach dem erfolgten anfänglich raschen hydrolytischen Abbau der nativen Zellulose, wie er außer der Ermittlung der Polymerisationsgrade der nitrierten Spaltprodukte auch aus dem Substanzverlust und aus viskosimetrischen Messungen an Solen selbst hervorgeht, kann nach weiter ausgedehnten Hydrolysezeiten ebenfalls morphologisch keine sichtbare Veränderung festgestellt werden.

Nach Frey-Wyssling[4] besteht die Zellulosefaser aus einem kohärenten submikroskopischen Mizellargerüst. Es kommt dadurch zustande, daß die langen Zellulosemoleküle, aus welcher die Faser aufgebaut ist, stellenweise zu gittermäßig geordneten Bezirken (Mizellen) zusammentreten. Die Fadenmoleküle durchziehen meist mehrere Mizellen und dazwischenliegende amorphe[5] Bereiche. Der Zusammenhalt der sich so bildenden Mizellarstränge kann dadurch erfolgen, daß Molekülfäden in benachbarte Stränge übergehen.

Wie früher bereits Frey-Wyssling, Heuberger, Mühlethaler und Wuhrmann[1,2,3], untersuchten wir ebenfalls elektronenmikroskopisch mit Ultraschall dispergierte Zellulosefasern (Baumwolle und Holzzellulose). Wir teilen mit diesen Forschern die Ansicht, nach welcher die gröberen Faserspaltstücke, die neben Fäden mizellarer Dimensionen an ihren Aufnahmen auftreten, nicht individueller Natur sind. Wir können zudem zeigen, daß sämtliche Spaltstücke verschiedenster Durchmesser, aus Bündeln von Mizellarsträngen bestehen (Abb. 4). An dispergierter Baumwolle vermochten wir ebenfalls keine Stränge mit geringerer Dicke als 50–100 Å feststellen.

Durch die hydrolytische Einwirkung können an nicht aufgelösten Faserbruchstücken die Mizellen in ihrer ursprünglichen Lagerung in den Mizellarsträngen bzw. der Faserwand instruktiv sichtbar gemacht werden (Abb. 3).

Nach Wuhrmann, Heuberger und Mühlethaler[1] ist, auf Grund ihrer Resultate bei Ultraschalluntersuchungen, die röntgenographisch ermittelte Dicke der Mizellen «lediglich als Ausdruck eines Maximums in einer flachen Häufigkeitskurve aufzufassen, die alle möglichen Bündeldurchmesser von der Dicke einer einzigen Zellulosekette bis zum Durchmesser von weit über 100 Å erfaßt». Gestützt auf unsere Ergebnisse dürfen wir sagen, daß diese Auffassung heute nicht mehr gelten kann.

Abb. 4. Ultrabeschallte Baumwolle, beschattet mit Palladium und Goldmanganin.

Zur strukturellen Untersuchung der Hydrolyseprodukte wurden Debye-Scherrer-, Guinier- und Elektronenbeugungsdiagramme hergestellt. Ein Vergleich der Debye-Scherrer-Diagramme von sorgfältig desorientierter nativer Zellulose und Mizellprodukten zeigt, daß dieselben Reflexe auftreten. Das Diagramm der nativen Zellulose weist gegenüber dem Mizelldiagramm eine

[1]) Auch E. Husemann und A. Carnap, J. makromol. Chem. *1*, 16 (1943), Naturwiss. *32*, 79 (1944), untersuchten hydrolytisch abgebaute Zellulosefasern elektronenmikroskopisch. Trotzdem die Hydrolyse von Holz- und Baumwollezellulose bis zu DP-Werten von 100–200 getrieben wurde, stellten sie lediglich eine Anhäufung von Partikeln mit Längen von 2000–2500 Å fest. Es darf angenommen werden, daß es sich dabei um Mizellaggregate handelte und das Auflösungsvermögen nicht genügte, um die Mizellen sichtbar zu machen.

[2] Über die Herstellung und Eigenschaften der Sole hydrolysierter Zellulose berichtet Rånby in Acta chem. Scand.

[3] Über die angewendete Präparationsmethodik zur elektronenmikroskopischen Untersuchung der Zellulosemizellen berichten Ribi und Rånby gleichzeitig in dieser Zeitschrift.

[4] A. Frey-Wyssling, *Submikroskopische Morphologie des Protoplasmas und seiner Derivate* (Berlin 1938).

[5] Wir möchten darauf hinweisen, daß bei der Mizellarstruktur neben *echt-amorphen* und *echt-kristallinen* Bereichen auch *parakristalline* (Zwischenzustände) anzunehmen sind.

[1] K. Wuhrmann, A. Heuberger und K. Mühlethaler, Exper. *2*, 105 (1946).

[2] A. Frey-Wyssling und K. Mühlethaler, Textile Research J. *17*, 32 (1947).

[3] K. Mühlethaler, Die makromolekulare Chemie *2*, 143 (1948).

etwas größere Untergrundschwärzung und eine wenig verminderte Intensität der Interferenzen auf (Abb. 5).

Um die beiden Diagramme in bezug auf die Intensität der Reflexe und der Untergrundschwärzung miteinander vergleichen zu können, mußten zu ihrer Herstellung sorgfältig gleiche Versuchsbedingungen eingehalten werden. Die Präparate wurden zu Stäbchen von übereinstimmender Breite und Schüttdicke gepreßt, in gleicher Kamera mit derselben Intensität der Strahlung während gleichen Zeiten geröntgt und schließlich die Filme gleich entwickelt und photometriert.

Dieses Ergebnis kann so gedeutet werden, daß bei der angewandten Behandlung der Zellulose mit verdünnter Schwefelsäure, mizellenverknüpfende amorphe Anteile entfernt werden. Da der Diagrammunterschied, trotz einem Substanzverlust von nur 8%, erhalten wird, ist auch eine Rekristallisationserscheinung nicht auszuschließen[1].

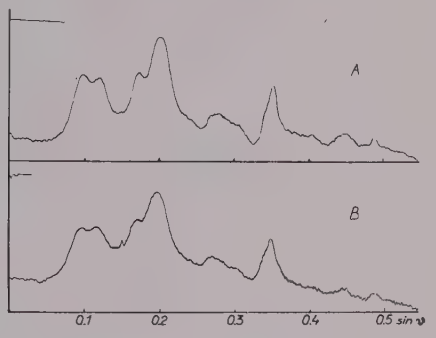


Abb. 5. Photometerkurven von Debye-Scherrer-Aufnahmen. *A* Hydrolysierte Baumwolle (2 Stdn. mit 2,5 n H_2SO_4). *B* Native Baumwolle (desorientiert).

Vor kurzer Zeit haben Hermans und Weidinger[2] durch Intensitätsmessungen an Röntgendiagrammen die kristallisierten Anteile in nativen und regenerierten Zellulosefasern quantitativ erfassen können. Für Baumwolle berechneten sie beispielsweise eine Kristallinität von 70%.

Die Auswertung der Debye-Scherrer-, Guinier- und Elektronenbeugungsaufnahmen der verschiedenen Mizellpräparate (mercerisierter und unmercerisierter Baumwolle und Holzzellulose) führte zu denselben Gitterdimensionen, wie sie bisher von mehreren Forschern aus den Faserdiagrammen der entsprechenden Zellulosen ermittelt wurden.

Besonders leicht sind die Hydrolyseprodukte der Elektronenbeugung zugänglich. Es werden scharfe linienreiche Diagramme erhalten, welche sich zur Auswertung besser als die Röntgenaufnahmen eignen.

Entsprechende Untersuchungen an Viskose sind im Gange. Wir können aber jetzt schon darauf hinweisen, daß bei der Einwirkung mit verdünnter Schwefelsäure auch hier, nach einer anfänglich raschen Depolymerisation, eine Anreicherung von Mizellen erfolgt. Aus der qualitativen Betrachtung der Röntgendiagramme geht hervor, daß die Dimensionen dieser kristallisierten Teilchen kleiner sein müssen. Kleinere Dimensionen erhielten Hengstenberg und Mark[3] auch bei der röntgenographischen Teilchengrößeermittlung an Faserdiagrammen von Kunstseide. Kratky[4] weist darauf hin, daß die Größe dieser Mizellen stark von den Herstellungsbedingungen der Faser abhängt.

Prof. The Svedberg danken wir für wertvolle Diskussionen und sein reges Interesse, das er unserer Arbeit laufend entgegenbrachte.

Für die röntgenographischen Untersuchungen stellte uns Prof. Gunnar Hägg in liebenswürdiger Weise seine Röntgenapparate zur Verfügung. Wir möchten ihm wie auch seinen Mitarbeitern, welche uns stets in zuvorkommender Weise behilflich waren, bestens danken.

Schließlich danken wir auch den schwedischen Zellulosefirmen Billeruds AB, Mo och Domsjö AB, Stora Kopparbergs Bergslags AB, Svenska Cellulosa AB und Uddeholms AB für ihre großzügige finanzielle Unterstützung.

B. G. Rånby und Ed. Ribi

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Uppsala, Schweden, den 25. August 1949.

Summary

The frequency curves of many cellulose samples contain common maxima for DP-values of 70–100 and 200. After a strong degradation most of the cellulose accumulates at a DP of about 100. This tendency is shown to be caused by the crystallinity of the cellulose walls. The crystalline areas, the micelles, have been isolated as an aqueous colloidal solution, and in the electron microscope they are found to be rod-like particles with a length of 500–600 Å and a width of 50–100 Å. These results are in agreement with earlier X-ray investigations. Electron and X-ray diffraction studies have proved that the crystalline structure and the lattice dimensions of the isolated micelles are exactly the same as those of the fibre cellulose. After treatment with ultrasonic waves, an electron microscope investigation has demonstrated that the whole cellulose fibre is built up of elementary fibrils (micellar strings) of the same thickness as the micelles.

Zum qualitativen Nucleoproteingehalt und zur Morphologie der Mitochondrien

(*Phasenmikroskopische Untersuchungen*)

Die Untersuchungen von Opie und Lavin[1] an gefärbten Schnitten und die von uns[2] früher mitgeteilten phasenmikroskopischen Befunde ergaben übereinstimmend mit den chemischen Untersuchungen von Bensley u.a., daß das Protein der Mitochondrien fast ausschließlich Ribonucleoprotein ist. Monné[3] dagegen bestreitet das Vorkommen wesentlicher Mengen dieses Proteins in den Mitochondrien und glaubt, daß Verunreinigungen mit Chromidien zu falschen chemischen Resultaten geführt hätten. Es schien uns deshalb gegeben, Versuche mit Reinenzymen vorzunehmen, und zwar nach der von uns entwickelten Methode, wobei die Einwirkung unter phasenmikroskopischer Kontrolle der Mitochondrien durchgeführt werden kann. Wir hofften damit, einerseits den Einwurf von Monné zu prüfen, und da anderseits gezeigt werden konnte[2], daß das Mitochondrion zum mindesten aus zwei Komponenten, dem Körper und der Membran, besteht, interessierte uns weiter die Frage der Lokalisation des Nucleoproteins in diesen Elementen.

[1] F.C. Brenner, V. Frilette und H. Mark, J. Amer. Chem. Soc. *70*, 877 (1948), haben auf Grund von Dichtemessungen an hydrolysierter Zellulose eine Rekristallisation angenommen.

[2] P.H. Hermans und A. Weidinger, J. Applied Phys. *19*, 491 (1948); J. Polymer Science *4*, 135, 145 (1949).

[3] J. Hengstenberg und H. Mark, Z. Krist. *69*, 271 (1928).

[4] O. Kratky, Z. angew. Chem. *53*, 153 (1940).

[1] E.L. Opie und G.I. Lavin, J. Exper. Med. *84*, 107 (1946).

[2] H.U. Zollinger, Amer. J. Pathol. *24*, 569 (1948); Schweiz. Z. Pathol. *11*, 617 (1948).

[3] L. Monné, Exper. *2*, 153 (1946).

Abb. 1 zeigt Mitochondrien von Mäusenieren in destilliertem Wasser aufgeschwemmt. Man kann deutlich den als Verdickung erscheinenden Mitochondrionkörper und die teilweise von ihm abgehobene Mitochondrionmembran erkennen.

Wird physiologische NaCl mit Zusatz von $1^0/_{00}$ kristalliner Desoxyribonuclease als primäres Suspensionsmedium gewählt und nachher destilliertes Wasser zu-

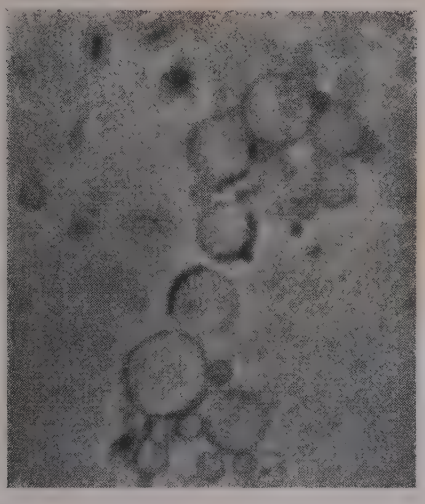


Abb. 1. Nierenmitochondrien in destilliertem Wasser aufgeschwemmt. Der Mitochondrionkörper ist als scharf begrenzte Verdickung in der bläschenförmig abgehobenen Membran sichtbar. Phasenmikroskop, 1500mal.

gesetzt, so ergibt sich das in Abb. 2 dargestellte Bild: Keines der beiden Mitochondrienelemente erscheint wesentlich verändert, jedoch neigen die Mitochondrienbläschen dazu, zusammenzufließen und größere Blasen zu bilden. Immer sind aber die Einzelbläschen auch in

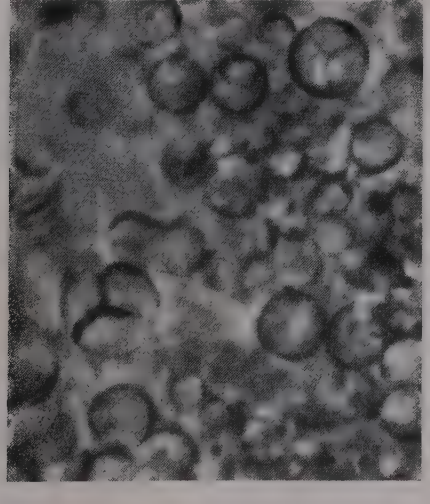


Abb. 2. Wie Abb. 1, jedoch nach vorherigem Zusatz von kristalliner Desoxyribonuclease: die Mitochondrienkörper sind erhalten; durch das Zusammenfließen der Mitochondrien sind fußballähnliche Gebilde entstanden.

den größeren Gebilden als solche weiterhin erkennbar, insbesondere wird der Mitochondrionkörper nicht verändert. Die so entstehenden großen Blasen erinnern sehr stark an das Bild eines aus Leder genähten Fußballes.

Enthält das primäre Suspensionsmedium $1^0/_{00}$ Ribonuclease an Stelle der Desoxyribonuclease, so bringt die künstliche Schwellung durch Wasser ein völlig anderes Bild hervor (Abb. 3): Der Mitochondrionkörper ist nunmehr verschwunden, ohne daß eine Veränderung der Mitochondrionmembran feststellbar wäre. Auch die oben erwähnte Neigung zum Zusammenfließen fehlt hier. Werden die drei Versuche bei erhöhter Temperatur (37°) durchgeführt, so sind die Ergebnisse dieselben. Von der Anwendung der von DAVIDSON[1] u.a. empfohlenen Puffer haben wir absehen müssen, da die Pufferlösungen im Kontrollversuch die Mitochondrien zu sehr alterieren.

Diese Resultate zeigen einmal, daß das Ribonucleoprotein des Mitochondrions tatsächlich im eigentlichen Mitochondrionkörper lokalisiert ist. Die Membran dagegen enthält kein nachweisbares Ribonucleoprotein. Diese Feststellung steht vorerst in einem gewissen Gegensatz zur Ansicht von BOURNE[2], welcher einen Ober-

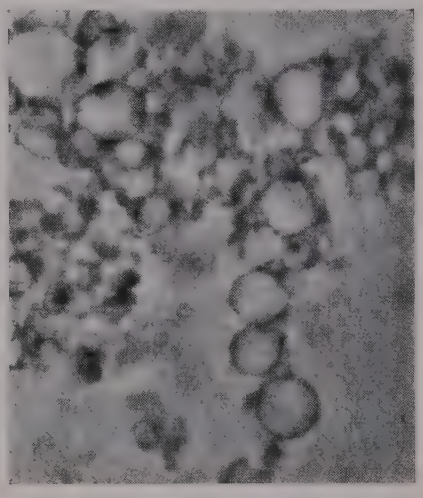


Abb. 3. Wie Abb. 1, nach vorherigem Zusatz von kristalliner Ribonuclease: die Mitochondrienkörper sind verschwunden, die Mitochondrionmembran ist erhalten geblieben.

flächenfilm aus Proteinfettsubstanzen annimmt. Anderseits bestätigt sie den von den obengenannten Autoren angenommenen Reichtum des Gesamtmitochondrions an Ribonucleoprotein, denn im natürlichen, nicht geschwollenen Zustand bildet der Mitochondrionkörper volumenmäßig den weit überwiegenden Hauptteil des Mitochondrions. Die Verunreinigungsthese von MONNÉ scheint uns durch die vorliegenden Resultate entkräftet zu sein. Es ist ohne weiteres verständlich, daß nach Auflösung des Mitochondrionkörpers durch Ribonuclease die für Ribonucleoprotein typische Pyroninfärbung der Mitochondrien und die die Gesamtmasse des Mitochondrions färbende Heidenhain-Eisenhämatoxylinfärbung negativ ausfallen (RANDAVEL[3]).

Das Resultat mit Desoxyribonuclease ist schwerer zu interpretieren. Es steht wohl sicher, daß die Mitochondrien keine wesentlichen Mengen von Desoxyribonucleoprotein enthalten, doch scheint es zum mindesten möglich, daß dieser Stoff in ganz geringen Mengen in der Mitochondrionmembran vorhanden ist. Mit dieser Annahme könnte jedenfalls das Zusammenfließen der

[1] J. N. DAVIDSON, Cold Spring Harbor Symposia *12*, 50 (1947).
[2] G. BOURNE, *Cytology and cell physiology* (Clarendon Press, Oxford, 1942).
[3] C. RANDAVEL, C. R. Soc. Biol. *142*, 392 (1948).

Mitochondrien nach Desoxyribonucleaseeinwirkung erklärt werden. Ferner hat diese Hypothese den Vorteil, den oben angeführten Widerspruch unserer Resultate zur Ansicht von Bourne zu beheben, d.h. die Oberflächenmembran der Mitochondrien besteht nach dieser Annahme wohl aus Protein- und Fettsubstanzen, doch liegt statt Ribonucleoprotein vermutlich Desoxyribonucleoprotein vor.

H. U. Zollinger

Pathologisches Institut der Universität Zürich, den 1. Oktober 1949.

Summary

The effect of desoxyribonuclease and ribonuclease on suspended mitochondria is examined phase-microscopically, making use of secondary mitochondrial swelling in distilled water. The ribonucleoprotein is localized only in the mitochondrial body. The latter disappears completely under the effect of ribonuclease. The membrane possibly contains very small amounts of desoxyribonucleoprotein next to lipoid substances. The mitochondrial body on the other hand appears to be free of these substances.

Zur Morphologie der Mitochondrien

(*Elektronenmikroskopische Untersuchungen*)

In einer früheren Mitteilung haben wir über phasenmikroskopische Beobachtungen an Mitochondrien berichtet[1]. Hier soll vor allem untersucht werden, ob sich die von uns angewandte künstliche Schwellung der Mitochondrien in destilliertem Wasser auch bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen bewährt. Insbesondere interessierte uns die Frage der Darstellung der Mitochondrienmembran. Die technische Schwierigkeit liegt vor allem darin, daß im Elektronenmikroskop nur solide Körper untersucht werden können, d.h., daß die Suspension der Mitochondrien zuerst getrocknet werden muß. Die Technik der Mitochondriengewinnung für diese Versuche war folgende[2]: Die Nieren (3 g) von zwei mittelschweren Albinoratten wurden nach Entfernung der Kapsel im Apparat von Potter und Elvehjem[3] mit 6 cm³ isotonischem KCl homogenisiert, dann 15 Minuten bei 2000 g zentrifugiert, der Rückstand in 3 cm³ isotonischem Mannit (5,75%) aufgenommen und unter den gleichen Bedingungen nochmals zentrifugiert. Der vor allem Gewebstrümmer, Zellkerne, Erythrozyten und Mitochondrien enthaltende Rückstand wurde 5 Minuten mit 1 cm³ isotonischem Mannit zentrifugiert (2000 g). Das Überstehende, eine weiß-gelbliche homogene Suspension, enthielt vorwiegend die Mitochondrien. Zur besseren Reinigung zentrifugierten wir sie nochmals zusammen mit den restlichen Mitochondrien, die aus dem Rückstand durch zweimaliges Auswaschen gewonnen wurden und entfernten den kleinen, rotbraunen, festsitzenden Rückstand. Ein Tropfen dieser Mitochondriensuspension wurde auf dem Objektträgerfilm angetrocknet und nach der Methode von Williams und Wyckoff[4] mit Chrom beschattet.

Die Abb. 1 und 2 lassen ein sehr ähnliches Bild erkennen, wie wir es in den phasenmikroskopischen Untersuchungen festgestellt haben, d.h. die künstlich geschwellten Mitochondrien weisen erstens einen kontrastreichen Mitochondrienkörper auf, welcher in beiden Abbildungen exzentrisch gelegen ist und ferner erkennt man eine deutliche Mitochondrienmembran. Der Mitochondrienkörper wird infolge seiner Dicke von den

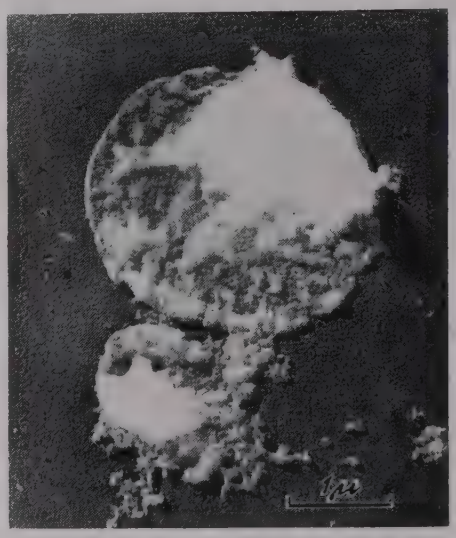


Abb. 1. Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Mitochondrions: Die Membran ist teilweise durch den daraufliegenden Körper zugedeckt. Vergrößerung 14800mal.

Elektronen nicht mehr durchgestrahlt. Vereinzelte Überreste des Körpers auf der Membran (Abb. 1) zeigen nur, daß das Eiweiß eine im Elektronenmikroskop amorphe Struktur aufweist. Vermutlich ist dies auf seinen hohen Lipoidgehalt zurückzuführen. Im Gegen-

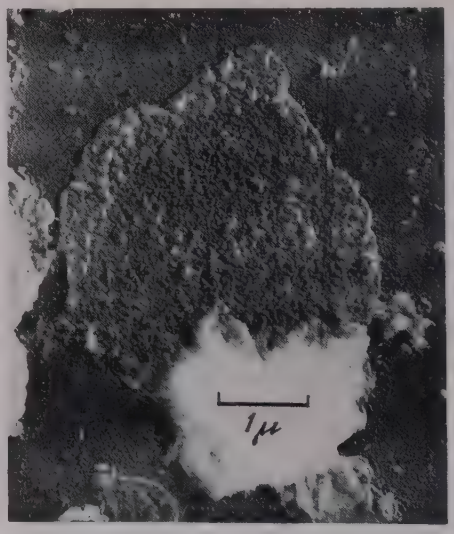


Abb. 2. Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Mitochondrions: Der Körper (helle Zone) liegt am Rande der fein strukturierten Membran. Vergrößerung 12400mal.

satz zum Mitochondrienkörper zeigt die Membran eine deutliche Struktur. Besonders schön sichtbar ist sie in Abb. 2, wo wir sowohl ein Geflecht aus kurzfaserigen Eiweißfibrillen als auch globuläre Eiweißmoleküle erkennen können. Da die Elektronen die Membran ohne starke Absorption passieren, können wir ihre Dicke auf ca. 200 Å schätzen.

[1] H. Zollinger, Exper. *6*, 14 (1950).
[2] F. Leuthardt und A. F. Müller, Exper. *4*, 478 (1948).
[3] V. R. Potter und A. Elvehjem, J. Biol. Chem. *114*, 195 (1936).
[4] R. C. Williams und R. W. G. Wyckoff, J. Appl. Phys. *17*, 23, (1946).

Neben der Bestätigung unserer im Phasenmikroskop erhobenen Befunde haben somit diese Untersuchungen gezeigt, daß durch die künstliche Schwellung in destilliertem Wasser mittels des Elektronenmikroskops Befunde erhoben werden können, die an nichtgeschwellten, kompakten Körpern eventuell nicht sichtbar sind.

K. Mühlethaler, A. F. Müller und H. U. Zollinger

Pflanzenphysiologisches Institut der ETH., Physiologisch-chemisches und Pathologisches Institut der Universität Zürich, den 1. Oktober 1949.

Summary

It is shown that mitochondria suspended in distilled water are particularly well adapted to electron-microscopic examination, since the membrane can be loosened from the mitochondrial body by this method. The membrane is composed of short protein fibrils and globular protein molecules, and has a thickness of approximately 200 Å. The body cannot be further illuminated, but parts of the periphery show that the protein is here much more compact. It is assumed that this is dependent upon its lipoid contents.

SH Poisoning and Mutation

Bacq[1] includes mustard gas in his list of "substances thioloprives", that is of substances whose toxic effects are caused primarily by action on –SH groups. British workers[2], although recognizing an action of mustard gas on –SH groups, nevertheless consider that this is not its main-effect, and find that it does not in general affect –SH enzymes. It is, however, extremely effective in its action on one particular –SH enzyme, hexokinase, and on a number of related phosphate transferring –SH enzymes, the so-called phosphokinases. These are readily inactivated by small amounts of mustard gas. Lewisite, like other arsenical vesicants, reacts strongly, but reversibly, with –SH groups, including those of hexokinase. The observation that lewisite does, not like mustard gas, produce mutations in *Drosophila*[3] suggests that neither –SH poisoning in general, nor phosphokinase inhibition in particular are the primary cause of the mutagenic action of mustard gas. In view of the somewhat exceptional position of the arsenicals, confirmation with a typical –SH poison and inhibitor of phosphokinases seemed desirable. Chloropicrin was chosen because, together with bromopicrin, it heads the list of –SH poisons arranged by Bacq[1] in order of efficiency. According to Bacq[1], *N*/100 chloropicrin at 37°C destroys 50% of all –SH groups in denatured ovalbumen in less than one minute, it blocks irreversibly the masked –SH groups in native ovalbumen, and it rapidly inactivates papaine. No experiments with hexokinase or other phosphokinases are reported; but it seems very probable—and is assumed also by Bacq—that phosphokinases will be inactivated by chloropicrin.

Three series of tests were carried out. In the first young males of *Drosophila melanogaster* were kept in an exsiccator together with a small open dish of chloropicrin. The longest exposure tolerated by a minority of the flies was three minutes. A test for sex-linked lethals was carried out on the survivors from exposures for 2, $2^1/_2$ and 3 minutes: only 1 lethal was found in 1318 *X*-chromosomes. As the period of exposure may have been too short to ensure penetration to the chromosomes of the germ cells, a second series of tests was carried out in such a way that exposures could be prolonged to at least 5 minutes, a time which is amply sufficient for the production of mutations by mustard gas. The flies were exposed to air which had passed through a mixture of chloropicrin and liquid paraffin. By altering the proportion of the two fluids, the tolerance threshold of exposure could be shifted at will. In all tests, the dose was near the threshold of tolerance and lethal to a proportion of the males. Only 2 sex-linked lethals were found in 463 chromosomes from males which had been exposed for periods from 6 to 9 minutes. The results of these two series confirm the findings with lewisite and show that –SH poisoning does not produce mutations in mature sperm.

Frequency of sex-linked lethals in successive broods of males after treatment with

Brood	(*A*) Chloropicrin			(*B*) Mustard Gas		
	No. tested chromosomes	lethals		No. tested chromosomes	lethals	
		No.	%		No.	%
1	1226	4	0·3	465	10	3·9
2	1206	1	0·1	458	21	4·6
3	1205	0	0·0	386	36	9·3
4	817	2	0·3	566	31	5·5
Total	4454	7	0·2	1875	98	5·2

It still seemed possible that inhibition of enzymes, especially of phosphokinases, might affect the chromosomes in younger, more actively metabolizing and dividing germ cells. This, in fact, has been suggested as a possible interpretation of the observation that the male germ cells of *Drosophila* exhibit their greatest sensitivity to the genetical effects of mustard gas before they have reached maturity[1]. In order to test this possibility, a third series of tests was carried out, using the same method as in the second. After treatment, the males were given a succession of fresh virgin females every 3–4 days, and lethals were scored separately in successive broods representing germ cells of successibly younger ages at the time of exposure. The Table presents the pooled results of four such tests; exposures were given for periods of 5–7 minutes. For comparison data are shown from a similar experiment with mustard gas.

In all broods mutation frequencies after treatment with chloropicrin are those usually found in untreated laboratory stocks. No lethal at all was obtained in the third brood which, as shown in the right half of the Table, represents germ cells treated during their most sensitive stage to mustard gas. All attempts, therefore, to show a mutagenic action of –SH poisoning have failed. Moreover, if it can be assumed that chloropicrin inactivates phosphokinases *in vivo*, these experiments suggest that phosphokinase inhibition is not concerned in the production of mutations by mustard gas. C. Auerbach

Institute of Animal Genetics, University of Edinburgh, October 8, 1949.

[1] Z. M. Bacq, Exper. *2*, 1 (1946).

[2] M. Dixon and D. M. Needham, Nature *158*, 432 (1946). – A. Wormall et al., Biochem. J. *40*, 734 (1946). – R. A. Peters, Nature *159*, 149 (1947).

[3] C. Auerbach and J. M. Robson, Proc. Roy. Soc. Edinburgh, *62*, 284 (1947).

[1] C. Auerbach, Proc. Eighth Int. Congr. Gen. *1948*, 128 (1949).

Zusammenfassung

Männchen von *Drosophila melanogaster* wurden subletalen Dosen von Chloropikrindampf ausgesetzt. Die Behandlung war ohne mutagene Wirkung sowohl auf reife als auch auf unreife Keimzellen.

The Effect of Raphanin on the Colonies of Common Pathogenic Fungi

Ivánovics and Horváth[1] produced in 1947 from the seed of radishes (*Raphanus sativus*), a thermostabile, water-soluble, syrup-like substance which has been termed raphanin. In a dilution of 1 in 20,000 the substance inhibited the growth of a tissue culture made up of rabbits' testicle; its solution of 1 in 1,000 impeded the germination of vegetable seeds. When applied as in Heatley's[2] procedure it inhibited, in areas of various diameter, the growth of various gram-positive and gram-negative bacteria. 10 mg administered intravenously kills a mouse.

Ivánovics was of the opinion that the substance might, despite its toxic effect on *per os* administration, be occasionally applied to the skin in cases of dermatomycoses. Therefore, we had to study the effect of raphanin *in vitro*, i.e., on the growth of such fungi as produce diseases in man.

The fungi to be studied were selected so that the main-groups responsible for the most common mycotic diseases were represented (*Trichophyton gypseum asteroides, Epidermophyton* Kaufmann-Wolf, *Cryptococcus hominis, Cryptococcus* Gilchrist, *Achorion* Gruby-Schönlein, *Microsporon* Audouin, *Nocardia bovis*). All the selected individuals were pathogenic strains derived from early clinical manifestations.

The following culture media were employed: malt soup (Wander's malt 4·0 g, peptone 1·0 g, dist. water up to 100 g); malt agar (malt 4·0 g, peptone 1·0 g, agar 1·8 g, dist. water ad 100 g).

The most suitable form of medium seemed the oblique agar in test tubes. Raphanin was mixed with the medium before sterilization, whereby the fungi were exposed to a continuous and stable raphanin action. Heatley's original procedure was but rarely applied. The procedure, consisting in placing a glass cylinder in the centre of the medium spread upon a flat plate, may give erroneous results because the solution escaping from the cylinder is unevenly diluted by the medium.

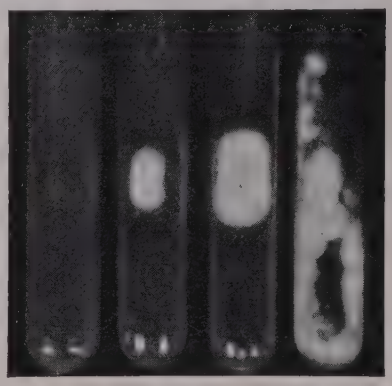
The spores were placed on the medium with a platinum loop. The growth of all colonies inoculated onto malt soup showed the following features: the 1 to 2 weeks old colonies, both those swimming in the liquid and those forming a superficial membrane, gradually decreased, proportionally with the increase of the raphanin concentration. At a certain concentration of raphanin no growth at all took place. On the solid medium, the colonies of the same age were in an inverse proportion to the concentration of raphanin, and there was a raphanin concentration at which the fungi failed to grow (Fig. 1). The raphanin concentration which thoroughly inhibited the growth of the fungi was, by the fungi, 1 in 4,000 to 1 in 100.

[1] Gy. Ivánovics and I. Horváth, Nature *160*, 297 (1947); Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. *66*, 623 (1947). – Gy. Ivánovics, Ark. Kemi, Mineral. och Geol. *26*, 6 (1948). – Gy. Ivánovics and R. R. Hyde, Amer. J. Hyg. *23*, 55 (1936.)

[2] N. G. Heatley, Bioch. J. *38*, 61 (1944).

Trichophyton gypseum was cultivated in a plate by Heatley's procedure. In the centre there was a strip free of fungi. Close to this strip there was another in which the concentration of raphanin was the greatest. In this area the fungi developed pleiomorphism.

When *Trichophyton gypseum* and *Penicillium glaucum* grow beside each other on a solid medium, the *Trichophyton* displays a greater vitality, which is manifested by its growing into the zone of the other and forming a concavity in the marginal zone of the *Penicillium*, where the growth of the latter was inhibited by the *Trichophyton*. However, such diluted solutions as e.g. 1 in 10,000 of raphanin suffice to change this relationship. The *Trichophyton* loses vitality under the effect of raphanin and becomes incapable of inhibiting the growth of *Penicillium*. On the contrary, the *Penicillium* will enter into the colony of the *Trichophyton*.



1:1,000, 1:2,000, 1:3,000, K.
Fig. 1. – *Epidermophyton* Kaufmann-Wolf.

In malt-soup microculture, high dilutions of raphanin (1 in 8–10,000) suffice to diminish the reproductiveness of *Trichophyton gypseum asteroides*. If the concentration of raphanin is raised to 1 in 5,000 the inoculated spores remain unchanged. The substance inhibits their growth in diluted solutions to a less degree, in more concentrated solutions thoroughly (Fig. 2). Generally, the thorough inhibition of growth requires more concentrated solutions of raphanin in the case of fungi than in the case of bacteria.

Ivánovics believes that raphanin acts like other antibiotic drugs, i.e., it enters into a reaction with the –SH radical existing in the bacterial body.

We observed that those fungi exhibiting a more rapid development needed, for the thorough inhibition of their growth, more concentrated raphanin solutions than those developing slowly.

Frey[1] claimed that there was a very close correlation between the development of the micro-organisms and the intensity of their oxidation. Probably this correlation is true of the fungi also. I believe further that the converse also is true: the decrease of development may represent an inhibition of oxidation.

All the strains examined in the experiments were, at the same time and with the same method, inoculated separately on oblique malt agar. One week later the tubes were arranged according to the intensity of the growth of the inoculated fungi. In this way an order of the strains was obtained which was identical with the other obtained by arranging the strains according to the order of the raphanin concentration needed for the

[1] W. Frey, Schweiz. med. Wschr. *77*, 23 (1947).

thorough inhibition of their growth. Thus the effect of raphanin gives information as to the growth capacity of fungi. Provided that the development depends on the intensity of the oxidation, raphanin inhibits the development by decreasing the intensity of oxidation.

However, it is more likely that this effect is an indirect one, i.e., the drug reduces the fermentative functions playing a role in the oxidations indispensable for development.

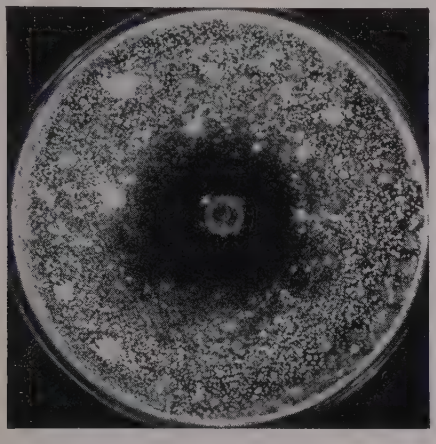


Fig. 2.

Evidently, raphanin exerts an inhibitory action on the growth of some pathogenic fungi. If the drug did not exert a local irritation or a remote toxic effect after absorption from the skin, it could be applied in the therapy of certain mycotic diseases of the skin. This problem is to be studied by clinical observations.

A. Dósa

Institute for Forensic Medicine, University of Szeged, September 1, 1949.

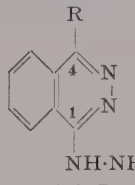
Zusammenfassung

Raphanin vermag das Wachstum von *Cryptococcus hominis*, *Cryptococcus* Gilchrist, *Trichophyton gypseum asteroides*, *Epidermophyton* Kaufmann-Wolf, *Nocardia bovis*, *Mikrosporon* Audouin, *Achorion* Gruby-Schönlein, in einer entsprechenden Konzentration vollkommen zu verhindern (1:100–1:4000). Zur Tötung der rasch wachsenden Pilzarten bedarf es einer höheren Raphaninkonzentration (z.B. Sproßpilze), während die langsam wachsenden Arten (*Achorion* Schönlein) schon verdünnten Raphaninlösungen erliegen. Wahrscheinlich beruht die Raphaninwirkung auf der Lähmung der Enzymfunktionen, die die oxydative, beim Wachstum unerläßliche Tätigkeit des Pilzorganismus beeinflussen.

Eine neue Gruppe blutdrucksenkender Substanzen von besonderem Wirkungscharakter

Die medikamentöse Therapie der verschiedenen Formen der Hypertension ist bis heute noch nicht befriedigend gelöst, da durch nahezu alle der dafür in Frage kommenden Substanzen zwar meist ein vorübergehender Blutdruckabfall, jedoch keine länger andauernde Senkung erzielt werden kann. Substanzen, auch solche die im Tierexperiment zu langanhaltender Blutdrucksenkung führen, verdienen deshalb wohl nur dann Interesse im Hinblick auf eine eventuell mögliche Verwendbarkeit beim Hochdruck des Menschen, wenn ihnen irgendwie besondere Wirkungsqualitäten zukommen. Bei der pharmakologischen Untersuchung von Phthalazinderivaten fanden wir Verbindungen, deren Wirkungscharakter auf den Blutdruck zunächst dadurch gekennzeichnet ist, daß sie am Tier eine eigenartig verlaufende, langsam einsetzende und langanhaltende Blutdrucksenkung hervorrufen.

Das Ringsystem des Phthalazins ist bisher chemisch und pharmakologisch wenig bearbeitet worden. In letzter Zeit wurden lediglich einige Derivate auf Antimalariawirkung hin geprüft[1]. Die von uns jetzt festgestellte blutdrucksenkende Wirkung ist bei von J. Druey[2] hergestellten Verbindungen von der Formel



besonders ausgesprochen, wobei R = H, ein Kohlenwasserstoffrest oder ebenfalls wie in Stellung 1 eine Hydrazingruppe sein kann. Ersatz der Hydrazingruppe in Stellung 1 durch eine Amino- oder substituierte Aminogruppe führt im allgemeinen zu wesentlich schwächer wirksamen Verbindungen. In der Tabelle sind einige der besonders stark blutdrucksenkend wirkenden Substanzen zusammengestellt:

Präparat	R	Dosis letalis i.v. Kaninchen g/kg	Drucksenkende Dosen g/kg
5968	H	0,075	0,0001 –0,0025
6130	CH_3	0,075	0,0001 –0,0025
6084	C_6H_5	0,075	0,00025–0,0025
7441	$NH{\cdot}NH_2$	0,25	0,00025–0,0025

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Verbindungen eine mittlere Toxizität besitzen. Das Vergiftungsbild ist wenig charakteristisch, mit steigenden Dosen tritt eine deutliche Frequenzsteigerung der Atmung auf.

Abb. 1 zeigt eine typische Blutdruckkurve vom Kaninchen. Der Blutdruck fällt innerhalb von 10 Minuten um etwa 40 % ab und bleibt dann für mehrere Stunden auf diesem niedrigen Niveau. Es kann nach längerer Zeit zu einem leichten Wiederanstieg kommen, jedoch erreicht die Druckkurve innerhalb der am narkotisierten Tier im allgemeinen zur Verfügung stehenden Beobachtungszeit den Ausgangswert nur in seltenen Fällen. Gleichzeitig mit dem Abfall des arteriellen Druckes kommt es meistens zu einem leichten Anstieg des Vorhofdruckes mit Zunahme der Herzfrequenz im Sinne eines Bainbridge-Reflexes (Abb. 2). Diese Wirkungen klingen jedoch wesentlich rascher ab als die Blutdrucksenkung. Die für die Drucksenkung erforderlichen Dosen liegen im Durchschnitt zwischen 0,1–2,5 mg/kg. Auffallend ist, daß die maximal wirksamen Dosen im Vergleich zur Letaldosis niedrig sind und daß sich durch Erhöhung der Dosis oder durch wiederholte Gaben die Stärke der Blutdrucksenkung nicht über ein gewisses Ausmaß steigern läßt. Im allgemeinen ist der Druckabfall um so ausgesprochener, je höher der Ausgangsdruck ist. Worauf die auf einen bestimmten Dosenbereich limitierte Wirkung zurückzuführen ist, kann noch nicht angegeben werden. Die Präparate zeigen außerdem eine deutliche tachyphylaktische Wirkung.

[1] N.L. Drake und R.M. Peck, J. Amer. Chem. Soc. *68*, 1313 (1946). – R.D. Haworth und St. Robinson, J. Chem. Soc. 777 (1948).

[2] Eine Übersicht über das vorhandene Material wird zur Veröffentlichung vorbereitet.

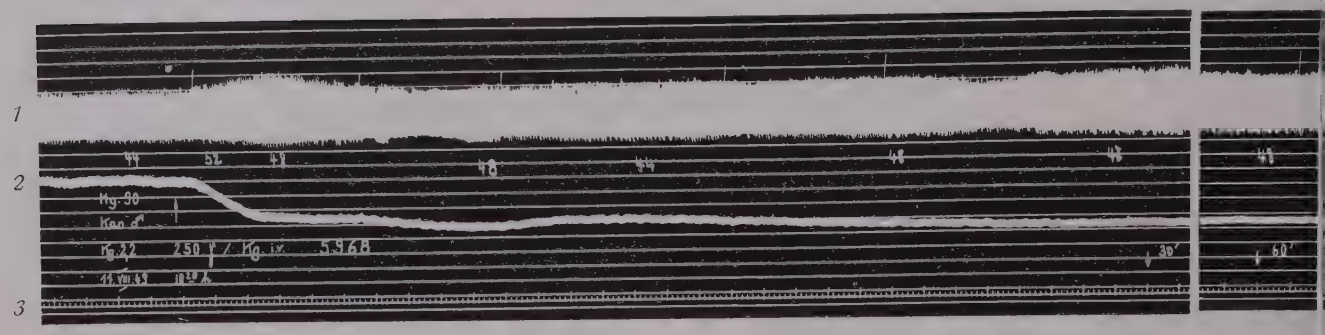


Abb. 1. Wirkung von 0,25 mg/kg Präp. 5968 auf Blutdruck (*2*) und Atmung (*1*) des urethanisierten Kaninchens. Die Zahlen unter der Atemkurve geben die Atemfrequenz pro Minute an. Zeit in Minuten (*3*).

An der Spinalkatze mit Blutdruckwerten von 50–60 mm Hg führen die Phthalazinderivate zu keiner oder nur angedeuteter kurzdauernder Drucksenkung. Erhöht man dagegen durch Ephedrin oder Ergotamin den Druck auf Werte zwischen 120 und 160 mm Hg, so läßt sich ein Druckabfall in ganz ähnlicher Weise wie beim Normaltier erzielen. Die drucksenkende Wirkung erscheint dabei sogar noch etwas ausgesprochener als am narkotisierten Normaltier.

wiesen worden, daß Präparat 5968 eine Steigerung der Nierendurchblutung bewirkt.

Am isolierten Säugetierherzen führen Konzentrationen von 10^{-6} zu einer ausgesprochenen Steigerung der Koronardurchblutung. Diese ist mit einer ebenfalls langanhaltenden Amplitudenverminderung verbunden. Dieser Effekt ist in seiner Bedeutung für das Zu-

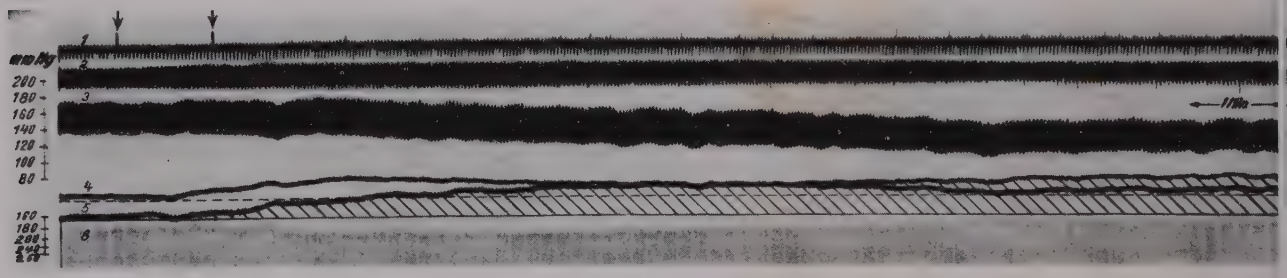


Abb. 2. Wirkung von 1 mg/kg Präp. 5968 an der Katze (Dial-Narkose) *1* Atmung; *2* Druck im rechten Vorhof; *3* Karotisdruck; *4* Durchblutung der A. femoralis; *5* Durchblutung der V. renalis; *6* Herzfrequenz. Untere Skala: Frequenz pro Minuten. Zwischen den Pfeilen Injektion des Präparates in die V. brachialis. Man beachte die langanhaltende Zunahme der Nierendurchblutung im Vergleich zu der kürzer anhaltenden in der A. femoralis.

Als Unterschiede des Wirkungscharakters gegenüber anderen blutdrucksenkenden Stoffen können folgende Befunde gewertet werden. Bei Verfolgung der Durchblutungsänderungen mit der Reinschen Thermostromuhr läßt sich zu Beginn des Blutdruckabfalles eine Mehrstandekommen der Blutdrucksenkung vorläufig nicht sicher zu beurteilen. Eine depressive Herzwirkung am Tier ist nicht auszuschließen.

Die blutdrucksenkenden Phthalazinderivate besitzen eine antagonistische Wirkung gegenüber der durch

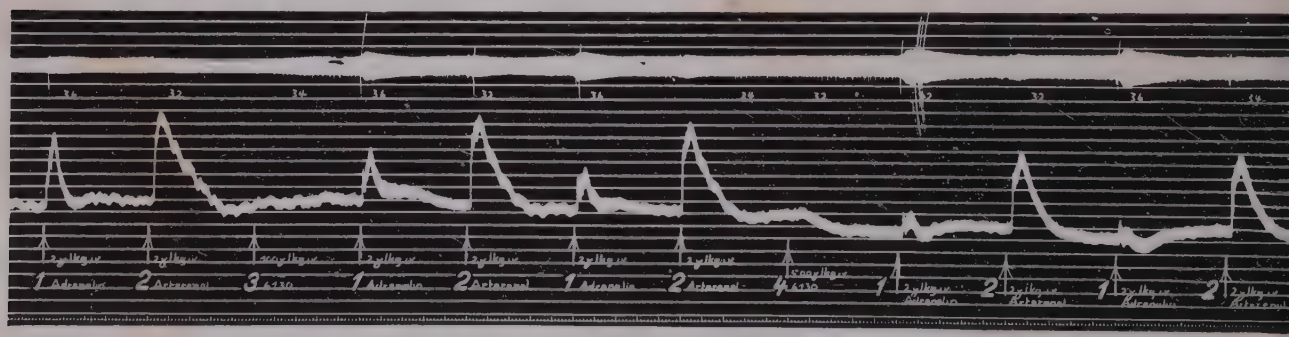


Abb. 3. Wirkung von Präp. 6130 auf die Adrenalin- und Nor-Adrenalin-Blutdrucksteigerung an der Katze. *1.* 2 γ/kg Adrenalin i.v. *2.* 2 γ/kg Nor-Adrenalin i.v.; *3.* 0,1 mg/kg Präp. 6130 i.v.; *4.* 0,5 mg/kg Präp. 6130 i. v. Zeit in Minuten.

durchblutung im Gefäßgebiet der A. femoralis und besonders der A. renalis nachweisen (Abb. 2). Dies ist insofern bemerkenswert, als fast alle der bekannten gefäßerweiternd wirkenden Substanzen zu einer Durchblutungseinschränkung im Gebiet der A. renalis führen. Von Reubi[1] ist unterdessen auch am Menschen nachgeAdrenalin und Nor-Adrenalin bedingten Blutdrucksteigerung. Im Gegensatz zu den typisch «adrenolytisch» wirkenden Verbindungen (Priscol, Präp. 7337, Dibenamin, Mutterkornalkaloide usw.) kommt es hierbei jedoch nicht in allen Fällen zur Umkehr der Adrenalin/Blutdruck-Reaktion, sondern meist nur zu einer deutlichen Abschwächung bis Aufhebung, die für Adrenalin ausgesprochener ist als für Nor-Adrenalin (Abb. 3).

[1] F. Reubi, Helv. med. acta *16*, fasc. 3/4 (1949).

Ebenso wie die Drucksenkung, nimmt auch die adrenalinantagonistische Wirkung bei Steigerung der Dosis nur innerhalb eines verhältnismäßig engen Bereiches zu und geht nicht über ein bestimmtes Maß hinaus. Die nach Splanchnicusreizung auftretende Blutdrucksteigerung wird ebenfalls deutlich abgeschwächt. Diese «adrenalinolytische» Wirkung zeigt ausgesprochene organdifferenzierte Unterschiede.

Die mit den vorliegenden Derivaten zu erzielende Blutdrucksenkung zeigt somit Eigentümlichkeiten, die einen besonderen Wirkungsmechanismus annehmen lassen.

F. Gross, J. Druey und R. Meier

Wissenschaftliche Laboratorien der CIBA AG., Basel, den 15. Oktober 1949.

Summary

Several new basic substituted derivatives of phthalazine show a potent depressive action on blood-pressure which is characterized by a gradual beginning and a very long duration. This action is limited to a narrow range of dosages. The substances produce an increase in the renal blood-flow and have "adrenolytic" properties of a special character. This combination effects a mode of action not common to other blood-pressure depressing substances.

Verhalten des Liquorzuckers bei experimenteller steriler Hirnhautreizung

Die Verminderung des Liquorzuckers bei Meningitiden wird vielfach auf die Wirkung von Bakterien oder Eiterzellen zurückgeführt[1].

In einer vorangehenden Mitteilung[2] zeigten wir, daß sich die Verminderung des Liquorzuckers unabhängig vom Bakterien- oder Zellgehalt des Liquors vollzieht. Wir fanden, daß der Zuckergehalt von Liquoren von verschiedenen serösen oder eiterigen Meningitiden, im Brutschrank bei 37°, noch nach Tagen, ja auch Wochen unverändert bleibt. Virulenzproben erwiesen, daß dabei die Bakterien ihre Lebensfähigkeit keineswegs einbüßten. Von der Lebensfähigkeit der weißen Blutkörperchen konnten wir uns in obiger Versuchsreihe nicht überzeugen.

Aus diesem Grunde wollten wir im lebenden Organismus durch sterile Hirnhautreizung eine hohe Zellzahl im Liquor herbeiführen, um den Einfluß der Zellvermehrung auf den Zuckergehalt prüfen zu können.

Intralumbal verabreichte Mittel führen bekanntlich häufig zu Hirnhautreizung und Zellvermehrung. So beschreibt Sänger[3] Zellzahlvermehrungen bis auf 2–3000 kurz nach der intralumbalen Injektion von 30 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung. Wir gaben 5–10 cm^3 zweifach destilliertes Wasser intralumbal; nach 2–3 Stunden stieg die Zellzahl, zumeist Leukozyten, bereits auf über 10000:3.

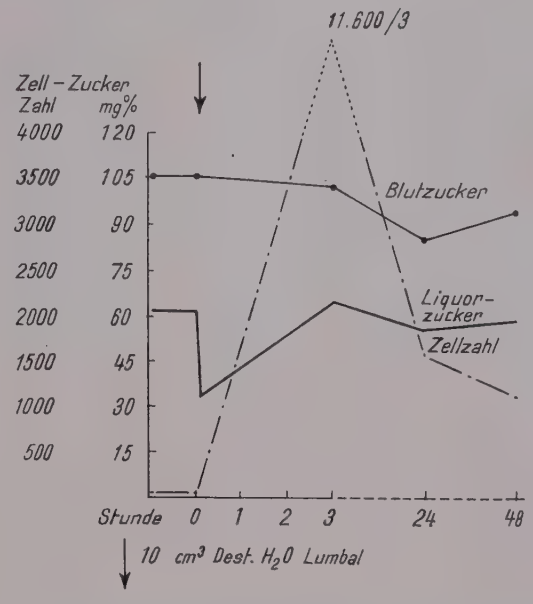
Die Versuche wurden an vier hirngeschädigten Kindern ausgeführt. Der Eingriff wurde gut vertragen, auch Temperaturerhöhungen erschienen nur ausnahmsweise. Die Zellvermehrung verschwand sukzessive binnen 3–4 Tagen.

[1] R. Matossi, Jb. Kinderheilk. 1332, 1745 (1932). – B. Rimele, Arch. Kinderheilk. 113, 223 (1938). – M. Bodansky und O. Bodansky, *Biochemistry of Diseases* (The Macmillan Co., New York, 1947).

[2] F. Varga und K. Kun, Paed. Danubiana *6*, 9 (1949).

[3] S. Sänger und A. Mader, Klin. Wschr. *5*, 2234 (1926).

Das Verhalten der Zellzahl und des Liquorzuckers war in allen vier Fällen völlig gleichmäßig, deswegen geben wir in folgender Abbildung bloß den Verlauf eines Versuches wieder.



Es ist ersichtlich, daß die Vermehrung der Zellzahl bereits nach einer Stunde beginnt und nach drei Stunden den Maximalwert, der in keinem der 4 Versuche unter 10000:3 blieb, erreichte.

Der Zuckergehalt verbleibt nach anfänglicher, kurz vorübergehender, auf Verdünnung zurückzuführender Verminderung unverändert während der ganzen Versuchsdauer. Da die enorme Leukozytenvermehrung im Liquor ohne jeglichen Einfluß auf das Verhalten des Liquorzuckers blieb, kann gefolgert werden, daß die bei Meningitiden beobachtete Verminderung des letztern, unabhängig von der Zellvermehrung vor sich geht.

F. Varga und K. Kun

Universitätskinderklinik, Pécs, Ungarn, 29. September 1949.

Summary

Intralumbal injection of distilled water leads to an increase in the number of cells in the liquor of over 10,000:3. The liquor sugar remains wholly unaltered in spite of this enormous increase of cells even during several days. It is therefore concluded that the reduction of liquor sugar occurring in meningitis is not connected with the increase in number of cells.

L'action leucolytique du sérum du sang dans le mécanisme d'action des dérivés azotés de l'hypérite

Depuis que les dérivés azotés de l'hypérite sont employés dans la thérapie des processus hyperplastiques, surtout des tissus hémopoïétiques, bien des recherches ont été faites pour en éclairer le mécanisme d'action. Parmi les altérations morphologiques fonctionnelles et complexes bien connues que l'hypérite à l'azote, administrée expérimentellement, provoquent sur les cellules hémopoïétiques, la leucopénie périphérique sensible et précoce, qui apparaît après administration du toxique, se révèle digne d'une attention particulière. Il n'est

donc pas sans intérêt de pouvoir établir si un tel phénomène est dû seulement à l'altération du mécanisme génétique des cellules staminales de la série blanche ou bien s'il peut dériver également d'un facteur lytique périphérique.

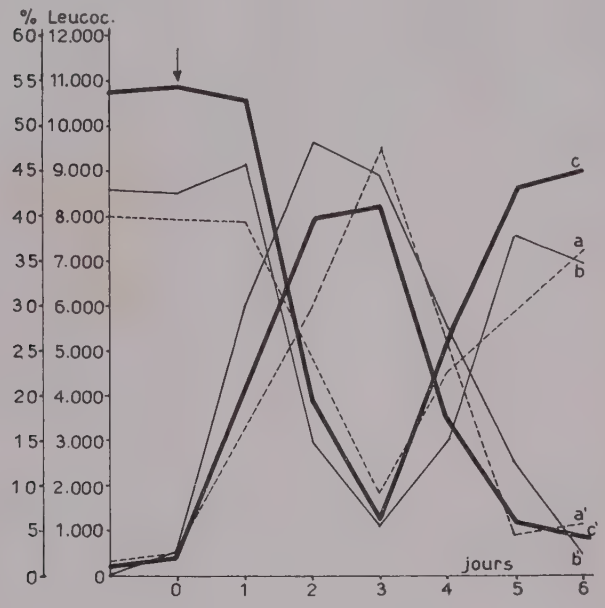


Fig. 1. – *a*, *b*, *c* leucocytes, *a'*, *b'*, *c'* activité leucolytique % du sérum du sang.

Cette seconde possibilité à été examinée en tenant compte du fait que les globules blancs atteignent des chiffres très bas (environ 1 000) dès la 3e journée, c.-à-d. seulement 24–36 heures après que la parèse cytoformative de la série blanche causée par le toxique s'est établie; donc, en considérant que la vie moyenne des derniers leucocytes formés est d'environ 4 jours, on pourrait être porté à penser que ces derniers ont été détruits par un mécanisme périphérique.

Pour éclaircir la question, j'ai conduit des recherches *in vitro* sur des lapins intoxiqués avec 2 mg de bis-(β-chloréthyl)-amine endomusculaire. J'ai recherché si oui ou non le sérum du sang de ces animaux, prélevé toutes les 24 heures et tenu pendant trois heures dans un thermostat à 37° C en contact dans le liquide de Ringer avec une suspension de leucocytes de lapin sain, avait le pouvoir de détruire les globules blancs. Par des dénombrements opérés avec soin avant et après le séjour dans le thermostat des éprouvettes contenant le mélange[1], j'ai obtenu sur 6 lapins les résultats suivants:

1° Avant le traitement par l'hypérite à l'azote, le sérum du lapin ne possède aucun pouvoir leucolytique défini.

2° Tout de suite après l'administration du toxique, le sérum acquiert, dès la seconde journée, un pouvoir leucolytique considérable, qui augmente rapidement d'intensité jusqu'au pourcentage d'environ 50% pendant la 3e journée pour diminuer ensuite plus ou moins graduellement jusqu'à la normale, si l'animal survit à l'intoxication (voir le graph. n° 1).

3° Ce pouvoir leucolytique atteint en général le maximum d'intensité en même temps que la leucopénie est à son maximum et parfois, celle-ci le précède même de quelques heures, comme dans le cas de leucopénie très grave qui entraîne la mort de l'animal (voir le graph. n° 2).

On peut donc affirmer que l'administration du bis-(β-chloréthyl)-amine, amène chez le lapin, en plus des modifications cytologiques médullaires, l'apparition dans le sérum du sang de substances particulières, de provenance leucocytique (leucolysines de nature enzymatique?); ce phénomène qui semble être produit en même temps ou même avant les altérations médullaires pourrait être responsable en grande partie de la leucopénie très grave.

Quant au mécanisme du phénomène décrit, il est vraisemblable que l'action leucolytique provoquée par l'hypérite à l'azote dans le sérum du sang est non seulement indirecte, c.-à-d. secondaire à l'action cariolasique de laquelle elle pourrait être un épiphénomène mais est également et primitivement le résultat de la destruction directe des cellules blanches mûres et circulantes.

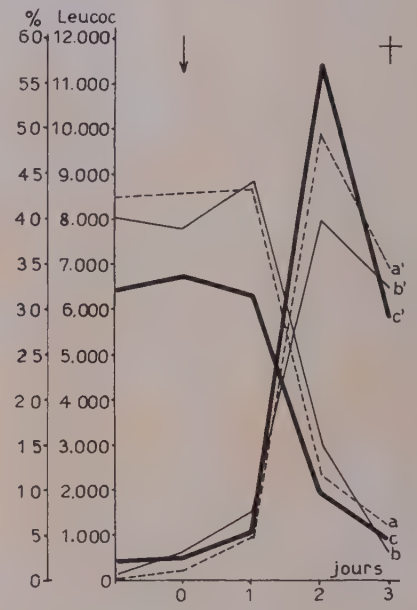


Fig. 2. – a, *b*, *c* leucocytes, *a'*, *b'*, *c'* activité leucolytique % du sérum du sang.

Puisqu'il est démontré (Cullumbine, Moritz, Enriquez, etc.) que l'hypérite à l'azote est rapidement éliminée de l'organisme, on ne peut admettre qu'une telle activité leucolytique soit déterminée directement par le toxique encore présent dans le sérum du sang de l'animal.

M. Ninni

Clinique médicale de l'Université de Pavie, le 6 octobre 1949.

Riassunto

L'autore riesce a dimostrare sperimentalmente che la somministrazione in animali di bis-(β-cloroetil)amina conferisce al siero di sangue potere leucolitico verso globuli bianchi messi a suo contatto *in vitro* ed è portato pertanto a ritenere che tale azione litica *in vivo* sia contemporanea o addirittura di poco precedente a quella carioclasica e potrebbe essere così ritenuta responsabile anch'essa della marcata e precoce leucopenia che si manifesta in seguito alla somministrazione del tossico.

[1] Pour détails techniques voir: M. Ninni, Arch. Sci. mediche *86/5*, 444 (1948).

Augmentation du nombre des labrocytes chez le Rat albinos après administration de thiourée[1]

Les recherches de Holmgren et Wilander[1], Dempsey et collaborateurs[2], Montagna et Noback[3] ont apporté des précisions sur l'histochimie des labrocytes, mais les données histophysiologiques concernant ces éléments sont encore très fragmentaires et leurs modifications au cours des perturbations de l'équilibre endocrinien ne semblent pas avoir retenu l'attention des expérimentateurs. Aussi, nous semble-t-il intéressant de rapporter les observations faites lors de l'examen histologique chez des rats ayant reçu un antithyroïdien de synthèse.

Nous avons examiné histologiquement les organes de 30 rats albinos, divisés en deux lots. L'un, composé de 14 animaux traités et 3 témoins, a reçu à partir du 51e jour de la vie, une solution à 1 % de thiourée cristallisée à la place de l'eau de boisson. La quantité ingérée par animal et par jour oscillait autour de 0,01 g par 100 g de poids vif. Ces animaux ont été sacrifiés après 44 jours de traitement. Le deuxième lot se composait de 10 rats traités et de 3 témoins adultes, pesant en moyenne 180 g. La thiourée leur a été administrée en pilules dosées à 0,02 g, à raison d'une pilule par animal et par jour. Les autopsies ont été faites après 30 jours de traitement.

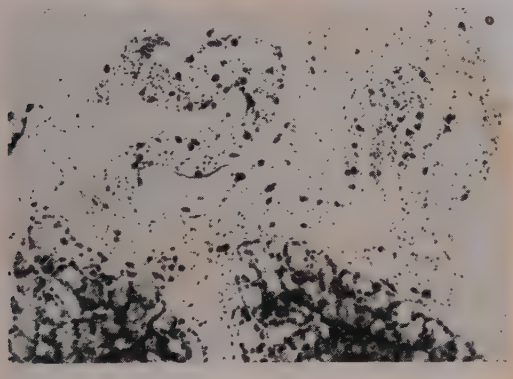


Fig. 1. – Mésentère juxta-pancréatique d'un rat traité par de la thiourée pendant 44 jours. Maximow, Mann-Dominici, photomicrographie, 35 diamètres. Labrocytes nombreux disséminés dans la séreuse.

Les labrocytes du rat sont très bien conservés par la plupart des fixateurs usuels et la coloration de Mann-Dominici, ainsi que celle par le violet de crésyle, avec coloration de fond par la picrofuchsine permettent une excellente mise en évidence de ces éléments.

Tous les tissus normalement pourvus de labrocytes contiennent un nombre très accru de ces éléments chez les sujets ayant reçu de la thiourée. Dans le tissu conjonctif, on en trouve un nombre bien plus important que normalement; ils sont groupés autour des capillaires. Le mésentère présente également une abondance inhabituelle de labrocytes (fig. 1). Le conjonctif interlobulaire des glandes salivaires (fig. 2), celui du pancréas, celui de la prostate et des vésicules séminales, les cloisons interlobulaires du thymus (fig. 3) sont bien plus riches en labrocytes que chez les témoins. Il en est de même de la sous-muqueuse de l'intestin. La pulpe rouge de la rate renferme, chez les animaux traités, plus de labrocytes que chez les témoins. Enfin, le nombre de ces cellules au

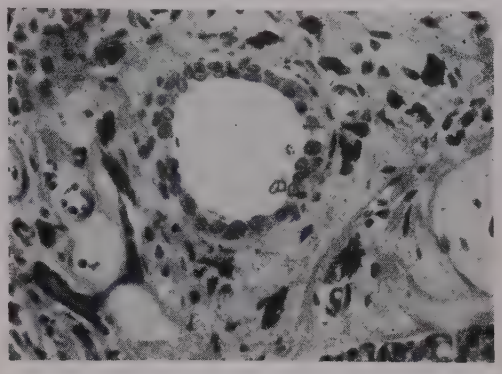


Fig. 2. – Détail d'une coupe de la glande sous-maxillaire du même sujet que fig. 1. Bouin, violet de crésyl-picrofuchsine. Photomicrographie, 300 diamètres. Les capillaires du manchon conjonctif péricanaliculaire sont entourés de labrocytes nombreux.

niveau des ganglions lymphatiques et plus particulièrement de leur médullaire est tout à fait inhabituel.

Les aspects histologiques diffèrent suffisamment de la normale pour que l'augmentation du nombre des labrocytes chez les animaux traités par la thiourée puisse être affirmée par le simple examen des préparations. Son appréciation quantitative sur coupes présenterait des difficultés liées à la répartition inégale des labrocytes

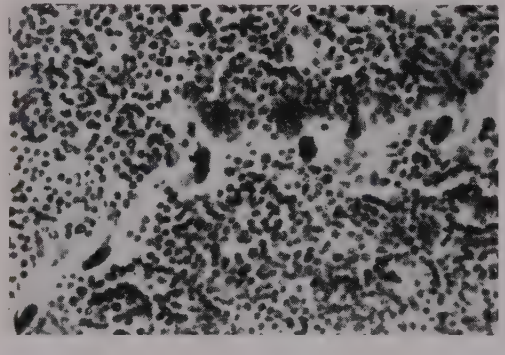


Fig. 3. – Coupe du thymus d'un rat de même lot que celui de la fig. 1 Bouin, Mann-Dominici. Photomicrographie, 300 diamètres. Remarquer les labrocytes du conjonctif interlobulaire.

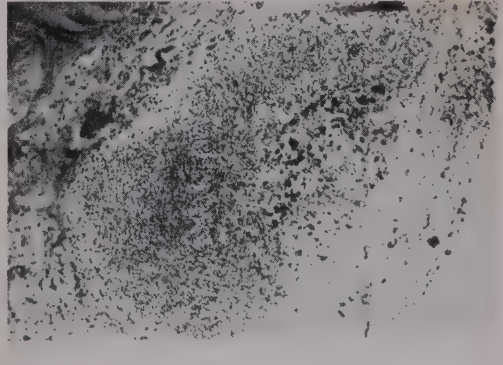


Fig. 4. – Vue d'ensemble d'un ganglion lymphatique de rat traité par de la thiourée pendant 30 jours. Bouin, Mann-Dominici, Photomicrographie, 30 diamètres. Remarquer l'abondance de labrocytes dans la médullaire.

[1] H. Holmgren et O. Wilander, Z. mikr. anat. Forsch. *42*, 242 (1937).
[2] E. W. Dempsey et G. B. Wislocki, Phys. Rev. *26*, 1 (1946).
[3] W. Montagna et C. R. Noback, Anat. Rec. *100*, 535 (1948).

dans les tissus. Il est, par contre, facile de dénombrer les labrocytes sur frottis de moelle osseuse colorés par la méthode panoptique. Ce dénombrement nous a donné des résultats comparables dans les deux lots; aussi, nous nous contentons de reproduire ci-dessous les chiffres relatifs au premier d'entre eux. Le dénombrement a porté sur 10000 éléments nucléés.

N°	Sexe	Pourcentage des labrocytes
25	♂	1,42
26	♂	1,15
27	♂	1,30
28	♂	0,75
30	♂	0,80
31	♂	1,25
32	♂	1,36
33	♂	1,40
34	♂	0,88
37	♀	1,20
38	♀	0,98
40	♀	0,95
41	♀	1,40
35	témoin ♂	0,22
36	témoin ♂	0,31
39	témoin ♀	0,12

L'augmentation du nombre des labrocytes dans la moelle osseuse est donc manifeste et l'examen d'animaux nombreux provenant du même élevage nous permet d'affirmer que des chiffres de cet ordre dépassent considérablement la normale.

L'interprétation de cette augmentation des labrocytes se heurte à de grosses difficultés; il nous semble impossible de trancher entre l'hypothèse d'un déterminisme thyroïdien de cette augmentation et celle d'une action indépendante des modifications fonctionnelles de la thyroïde.

Conclusion. L'administration de thiourée détermine, chez le Rat albinos, une augmentation numérique nette des labrocytes au niveau du tissu conjonctif du tégument, du conjonctif de diverses glandes, des organes hématopoïétiques.

L. Arvy et M. Gabe

Laboratoire d'anatomie et d'histologie comparées de la Sorbonne, Paris, le 10 octobre 1949.

Zusammenfassung

Die perorale Verabreichung von Thiocarbamid an Albinoratten bewirkt eine erhebliche Vermehrung der Gewebsmastzellen des Bindegewebes, der Milz, der Lymphknoten und des Knochenmarks; das Auszählen der Gewebsmastzellen an Knochenmarkausstrichen ermöglicht diese Vermehrung quantitativ zu erfassen.

Uptake of Fluorine Intravitally by Intact Human Teeth from a Topically Applied Sodium Fluoride Solution

Topical fluorine treatment of erupted permanent teeth results under optimal conditions a 40 p. c. reduction of new carious lesions (Knutson)[1]. These conditions are: four subsequent treatments with a 2 p. c. NaF solution; removal of debris from the teeth prior to first fluorination.—If the latter is omitted, reduction of caries amounts to approximately 20 p.c. only. In persons over 16, topical fluorine treatment had no caries inhibitory effect.—The mechanism of the topical application of fluorides is not clearly understood. On the one hand acid production by the oral bacterial flora from carbohydrates may be stopped, on the other hand tooth resistance to acid solvents increased. By fluorine treatment of pulverized enamel both phenomena have been proven (Volker[2]). In laboratory tests with pulverized enamel it has been shown, that the protective effect of fluorides is proportional to the degree of fluorination.—In the abundant literature we found no data of quantitative nature upon fluorine uptake by the intact surfaces of teeth from a topically applied solution intravitally.

Straub and Adler[3] quantitatively estimated the fluorine saturation rate of pulverized enamel by determining the loss of F ions in a NaF solution of known concentration, using Fellenberg's [4]method. Principally an identical procedure was adhered to in present estimations too.—The problem to be solved was to expose single tooth crowns—separated from other parts of the oral cavity—to the action of the NaF solution, whereby dilution of the solution by saliva is excluded, thus loss of F has to be attributed to uptaking by the enamel surface.

Experiments were carried out on bilateral lower premolars of clinical patients. A rubber balloon was applied to the teeth in an identical manner as the rubber dam is used in the dental practice; it was fastened to the teeth by a simple rubber dam clamp. The balloon fits closely to the neck of the tooth and no fluid escapes from its interior and no saliva comes in.—The method proved useful in animal experimentation of our research group (Csobán[5]). 10 ml of a NaF solution containing 100 γ F was filled into the sac; after 20 minutes some of the fluid was pipetted away and in this, fluorine determinations were run in duplicate. By involuntary movements of the mandible and cheeks, the fluid in the balloon is slightly agitated. 20 minutes were voluntarily chosen since—according to Straub and Adler[6]—in this time approximately 70—75 p.c. saturation of pulverized enamel was attained.

Table I

Uptake of fluorine by mates of lower premolars

No. Tooth	Uptake of F in γ by the right-side tooth after "prophylaxis"	Uptake of F in γ by the left-side tooth without "prophylaxis"
(1) 2nd premolar . . .	37·4	19·2
(2) 2nd premolar . . .	19·5	10·0
(3) 1st premolar . . .	31·8	16·0
(4) 1st premolar . . .	3·7	1·9
(5) 1st premolar . . .	8·2	4·0

[1] J.W. Knutson, J. Amer. Dent. Ass. *38*, 204 (1949).
[2] J.F. Volker and B.G. Bibby, Medicine *20*, 211 (1941).
[3] J. Straub and P. Adler, J. Dent. Res. *28*, 310 (1949).
[4] Th. v. Fellenberg, Mitt. a. d. Geb. der Lebensmittelunters. u. Hyg. *39*, 124 (1948).
[5] G. Csobán, Z. Stomat. *46*, 220 (1949).
[6] J. Straub and P. Adler, J. Dent. Res. *28*, 310 (1949).

Table II

Uptake of fluorine by different aged persons

No.	Sex	Age	Tooth*	Uptake of F in γ	Remarks
(1)	male	26	right 1st lower premolar	0·0	free of active caries
(2)	female	23	left 2nd lower premolar	8·4	several carious teeth
(3)	male	22	right 1st lower premolar	8·2	
(4)	female	21	right 1st lower premolar	3·7	free of active caries
(5)	male	23	left lower cuspid	9·0	
(6)	female	18	right 2nd premolar	37·4	
(7)	female	17	right 2nd premolar	19·5	
(8)	female	16	right 1st premolar	31·8	
(9)	female	13	left 1st premolar	63·2	
(10)	female	12	right 1st premolar	70·2	

* Prior to fluorination, prophylaxis was given to all teeth.

The results on mates of premolars are summarized in Table I. On the right side, prior to fluorine application, debris from the tooth was removed by pumice and water, with a rotating brush ("prophylaxis"); on the left side no prophylaxis was given. From the limited data of the Table it is apparent that by prophylaxis, the uptake of fluoride by the enamel is approximately doubled.

As regards the amounts of F taken up by the enamel, with increasing age a rapid decrease is to be observed (Table II). The great differences we don't regard as being caused solely by the age difference of the persons examined. There were apparent differences in their caries susceptibility. Their life history is not known to us; thus, exposure to the action of a domestic water rich in F in the youth can in no way be excluded. Some difference is surely due to differences in size of the surface of the clinical crowns. Some of the differences are, however, surely due to a lessened reactivity of the enamel surface that was longer exposed to external (and salivary) influences in the oral cavity.

Our experimental results are, thus, in best agreement to clinical experience. By our findings the view seems supported that topical fluorine treatment acts—first of all—by a chemical change of the enamel surface in reducing caries.

P. Adler and J. Straub

Stomatological Clinic and Institute for Medical Chemistry, University of Debrecen, Hungary, August 1, 1949.

Zusammenfassung

Es wurde die Fluoraufnahme durch die intakte Oberfläche der Zähne *in vivo* geprüft. Beseitigung des weichen Zahnbelages erhöht die Aufnahme um beinahe 100%. Die Zähne von Personen über 20 Jahren hatten eine beträchtlich geringere Aufnahmekapazität als jene unter 20 Jahren.

Influence du régime alimentaire sur les effets biologiques produits par une irradiation unique de tout le corps (rayons X)

En étudiant sur le cobaye les effets de l'irradiation totale du corps par des rayons X, nous avons constaté des variations importantes dans la résistance de cet animal. Chaque série expérimentale était en elle-même très homogène; mais lorsqu'on comparait ces séries entre elles, il n'y avait plus d'accord: les doses mortelles pouvaient varier du simple au double et même davantage.

Nous avons relevé, dans la littérature, des différences aussi grandes entre les doses considérées comme léthales pour le cobaye. Voici quelques chiffres:

Auteurs	Doses léthales de rayons X (en unités rœntgen)		
	D. L. seuil*	D. L. 67%**	D. L. absolue***
Jugenbourg[1]			300
Woenkhous et Münzel[2]	290		435
Ellinger[3]	100	275	500
Clark, Uncapher et Jordan[4]		225	
Fabricius-Moeller[5]		420	

* D. L. seuil = dose léthal seuil = quelques pour-cent de morts
** D. L. 67% = dose léthale 67% = 67% de mortalité
*** D. L. absolue = dose léthale absolue = 100% de morts

Avant de poursuivre notre travail qui, de ce fait, devenait fort difficile, nous avons tenu à faire l'étude systématique de ces variations et des facteurs qui les produisent.

Dans cette note nous montrerons que la *composition du régime alimentaire* est l'un de ces facteurs. Nous attirons l'attention sur le fait que nous n'avons comparé que des régimes complets et équilibrés, capables de maintenir, pendant des mois, des animaux témoins en parfait état. En particulier, nous n'avons jamais observé de signes de carence.

Dans les expériences les plus significatives, nous avons comparé 2 régimes comprenant le même aliment de base: *avoine et son ad libitum* et, un supplément de légumes frais qui, pour le régime C était du *chou* (50 g par jour et par tête), et pour le régime B, des *betteraves* semi-sucrières (75 g par jour et par tête).

Les animaux ont reçu une irradiation unique de tout le corps avec un tube à rayons X dont les caractéristiques sont les suivantes: 180 Kv; 10,5 mA; distance de l'animal à l'anticathode 55 cm; champ 18 × 17 cm. Le rayonnement n'a pas été filtré.

[1] A. Jugenburg, Strahlentherapie *25*, 288 (1927).
[2] E. Woenkhaus et W. Münzel, Arch. Exp. Path. Pharmak. *165*, 145 (1932).
[3] F. Ellinger, Radiology *44*, 125 (1945).
[4] W. G. Clark, R. P. Uncapher et M. Jordan, Science *108*, 629 (1948).
[5] J. Fabricius-Moeller, C. R. Soc. Biol. *87*, 759 (1932); Thèse, (Copenhague) 1922.

Nous avons veillé avec le plus grand soin à ce que le régime soit le seul facteur qui varie du lot C au lot B. Nous n'avons utilisé que des cobayes mâles, provenant des mêmes élevages, blancs ou panachés. Les poids (300 à 500 g) et la couleur du pelage étaient répartis d'une manière homogène; chaque fois que nous utilisions les mêmes doses de rayons, nous irradiions 2 animaux à la fois, un de chaque régime, après les avoir fixés côte à côte sur une planchette ou dans une boîte de bois. Pendant la période d'observation (8 jours avant l'irradiation, 40 jours après) les animaux ont été conservés dans une pièce dont la température est restée sensiblement constante (16–18°). Nous avons expérimenté sur 114 animaux: 56 au régime B, 58 au régime C. Nos lots comprenaient généralement 4 à 8 animaux de chaque sorte; pour les doses de rayons les plus intéressantes, nous avons constitué des groupes plus importants; à 300 r nous avons irradié 24 animaux de chaque régime, à 250 r 12.

La fig. 1 donne les courbes de léthalité correspondant à ces expériences. Elle montre que la sensibilité à l'irradiation est fort inégale dans les 2 groupes; le régime aux betteraves sensibilise le cobaye à l'irradiation: les doses léthales qui pour le régime choux étaient de 250 r (D. L. seuil) et de 500 r (D. L. absolue) ne sont plus respectivement que de 100 r et 200 r.

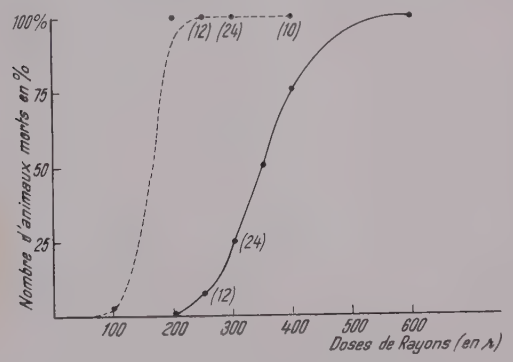


Fig. 1. – Courbes de mortalité de cobayes ayant reçu une irradiation unique de tout le corps. En abscisse: dose de rayons (en unités rœntgen). En ordonnée: % de morts. Trait plein: régime choux. Trait pointillé: régime betterave. Les chiffres entre parenthèse indiquent le nombre d'animaux de chaque série.

Nous avons constaté que les betteraves n'aggravent pas toutes les lésions dues aux rayons, mais seulement certaines d'entre-elles. La moelle osseuse par exemple réagit de la même manière dans les 2 lots: les mêmes doses de rayons produisent les mêmes altérations. Par contre, les *hémorragies*, qui sont apparemment les lésions les plus importantes dues à une irradiation unique de tout le corps[1], sont aggravées. Elles sont à la fois plus intenses et plus étendues. Les pétéchies superficielles deviennent de larges épanchements sous-cutanés; on trouve des hémorragies importantes dans des organes qui ne sont que peu touchés dans le lot choux poumons, foie, cœur, rein, surrénales. L'œdème pulmonaire est constant: les animaux mouchent une mousse sanguinolente que l'on voit à l'autopsie remplir la trachée et les bronches.

Ces lésions nouvelles sont très persistantes; ce sont elles sans doute qui sont responsables des morts tardives, s'échellonant du 17e au 36e jour, qui ne se produisent jamais chez les animaux nourris aux choux. Ceux-ci meurent *tous* du 6e au 16e jour (maximum le 11e jour) pendant la crise hémorragique qui est intense mais de courte durée (cf. Fabricius-Moeller[1]). Ces hémorragies, qui intéressent surtout la peau, les organes digestifs et le système lymphatique se réparent sans laisser de traces; si l'animal surmonte cette crise, il se rétablit rapidement et définitivement. La fig. 2 illustre bien cette différence entre les 2 lots d'animaux.

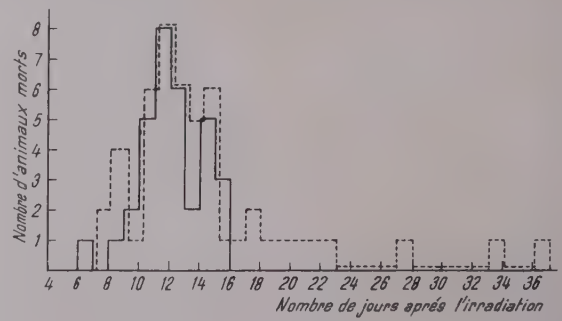


Fig. 2. – Fréquence de mortalité pendant les 40 jours qui suivent l'irradiation. Trait plein: régime choux (33 animaux). Trait pointillé: régime betterave (55 animaux).

Ces faits peuvent, semble-t-il, s'expliquer de 2 manières, On peut penser que le chou diminue l'incidence des hémorragies par sa teneur élevée en substances nécessaires au maintien de la résistance des vaisseaux (vitamines P et C): il aurait un pouvoir protecteur. On peut aussi penser que la betterave contient une substance qui est parfaitement tolérée par l'animal normal mais qui devient toxique après l'irradiation par suite du dérèglement d'un métabolisme important. Nous adopterions volontiers cette dernière explication, tout au moins comme hypothèse de travail, d'une part parce que la composition du régime n'entre réellement en ligne de compte qu'à partir de l'irradiation, d'autre part, parcequ'à partir de ce moment, la toxicité de la betterave se manifeste avec une extrême rapidité. Un jour où de la betterave avait été donnée à l'un des lots qui devait recevoir du chou, nous avons été avertis de notre erreur par l'aspect que prirent nos animaux à la fin de la journée.

Quoiqu'il en soit, ces faits doivent être pris en considération lorsqu'on aborde les problèmes de radioprotection. Un travail essentiel serait d'établir une liste des aliments nocifs et des aliments favorables ou simplement tolérés.

(Mme). M. Lourau et O. Lartigue

Service d'hématologie du Commissariat à l'énergie atomique et Service de physiologie de l'Institut de biologie, Paris, le 1 août 1949.

Summary

(1) The composition of diets brings great modification to the sensitivity of guinea-pigs to röntgen radiations. (2) Two diets were fed comparatively. They only differed by the fresh vegetables supplementing a basal ration of oats and bran: cabbage in the first instance, beets in the second. (3) This latter diet increased considerably the mortality rate as well as the hæmorrhages, but had no affect on the damage to the bone-marrow.

[1] A. Lacassagne, J. Lavedan et J. Leohardy, C. R. Soc. Biol. *86*, 668 (1932). – A. Lacassagne, J. Lattes et J. Lavedan, J. Radiol. et Electrol. *8*, 1 (1925). – P. E. Reckers et J. B. Field, Science *107*, 16 (1948). – J. G. Allen et L. D. Jacobson, Science *105*, 388 (1947). – J. G. Allen *et al.*, J. Exp. Med. *87*, 71 (1948).

[1] J. Fabricius-Moeller, loc. cit.

PRO LABORATORIO

Zur elektronenmikroskopischen Präparation von Kolloiden

Anläßlich morphologischer Untersuchungen von Hydrolyseprodukten der Zellulose mit Hilfe des Elektronenmikroskops[1] zeigten sich bei der Präparation unliebsame Aggregationserscheinungen, welche auf elektrische Ladungsverhältnisse zwischen Trägerfolie und Objekt zurückgeführt werden konnten. Auf den Einfluß dieser Ladungszustände bei der elektronenmikroskopischen Präparation wiesen erstmals ZBINDEN und HUBER[2] hin. Die Hydrolyseprodukte, welche als stabile wäßrige Sole zur Anwendung gelangten, tragen infolge ihres Carboxylgehalts eine elektrisch negative Ladung[3]. Diese bewirkt beim Eintrocknen der Sole auf den ebenfalls negativ geladenen Triacetylzellulose- und Nitrozellulose-Trägerfolien eine starke Aggregierung der Hydrolyseprodukte (Abb. 1).

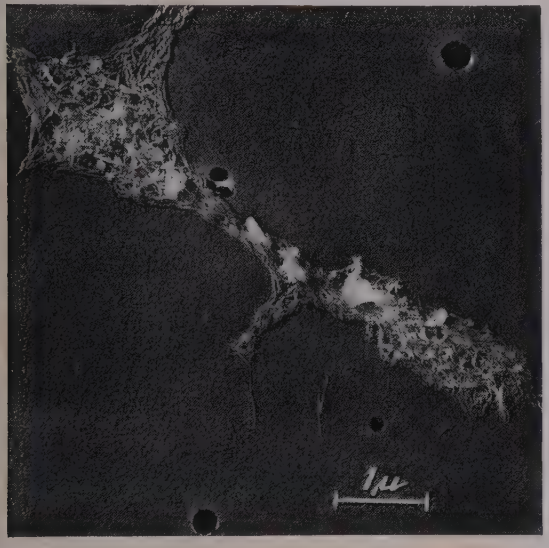


Abb. 1. Hydrolysierte Zellulose. Verdünntes Sol präpariert auf Nitrozellulosefolie; beschattet mit Gold/Manganin.

Während ZBINDEN und HUBER Nitrozellulose zur Umladung mit Alkaloidlösungen imprägnierten[4], bedampften wir die organischen Membranen mit wenigen dicken Berylliumschichten, welche nach dem Anoxydieren durch Luftsauerstoff einen elektrisch positiven Charakter erhalten. Der entgegengesetzt geladene Träger adsobiert die Zellulosepartikel der aufgebrachten Sole und verhindert eine Aggregation, analog wie dies ZBINDEN und HUBER bei der Präparation von Vanadinpentoxyd-[2] und Eisenhydroxydsolen[5] beschreiben.

Abb. 2 zeigt das Bild bei Verwendung eines konzentrierten Sols. Der Soltropfen wurde hier unmittelbar nach dem Auflegen auf die Folie wieder abgesaugt. Bei verdünnten Solen mußte ungefähr 1–2 Minuten mit dem Absaugen gewartet werden, um eine genügende Adsorption und damit eine ideale Belegung zu erreichen (Abb. 3).

[1] T. SVEDBERG, Svensk Papperstidning *52*, 157 (1949). – B. G. RÅNBY und E. RIBI, diese Zeitschrift.
[2] H. ZBINDEN und K. HUBER, Exper. *3*, 452 (1947).
[3] B. G. RÅNBY, Acta chem. Scand., im Druck.
[4] W. WILBRANDT, J. Gen. Physiol. *18*, 933 (1935).
[5] H. ZBINDEN, Diss. (Bern 1949).

Abb. 2 und 3 lassen erkennen, daß der größte Teil des Hydrolyseproduktes aus Stäbchen mit Längen von 500–600 Å und Dicken von 50–100 Å besteht, welche meist zu kleinen Aggregaten zusammengelagert sind.

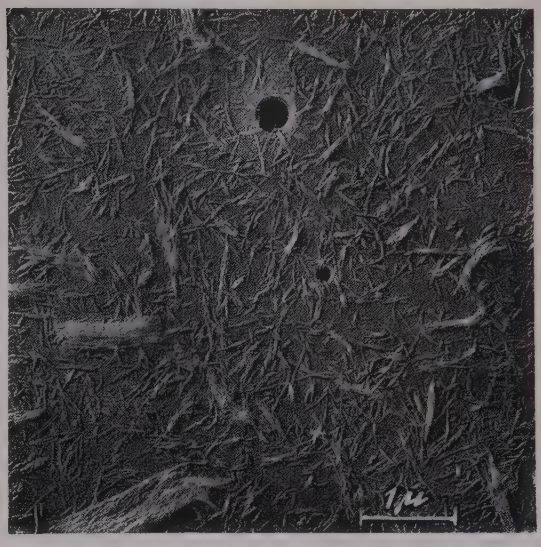


Abb. 2. Hydrolysierte Zellulose. Konzentriertes Sol präpariert auf anoxydierter Berylliummembran; beschattet mit Gold/Manganin.

Die Primärteilchen entsprechen den röntgenographisch postulierten Zellulosemizellen[1]. Wir dürfen annehmen, daß die abgebildeten Mizellaggregate schon in den Solen vorhanden waren, da sich dieselben auch bei Verwendung sehr verdünnter Lösungen auf der umgeladenen Folie zeigen.

Abb. 3. Hydrolysierte Zellulose. Verdünntes Sol präpariert auf anoxydierter Berylliummembran; beschattet mit Gold/Manganin.

Die Umladung der organischen Trägerfolien mittels einer dünnen Leichtmetalloxydschicht erwies sich für unsere Zwecke am geeignetsten. Bei der Anwendung von Alkaloidlösungen gelang uns eine aggregationsverhindernde Wirkung nur bei starker Imprägnierung. Dies verursachte jedoch eine Verunreinigung der Folie durch

[1] J. HENGSTENBERG und H. MARK, Z. Krist. *69*, 271 (1928).

das Imprägnierungsmittel, was die morphologische Identifizierung der untersuchten Objekte erschwerte.

Die Herstellung der mit dünnen Aufdampfschichten belegten organischen Folien ist einfach und vor allem nicht zeitraubend. Aus diesem Grunde verwendeten wir auch für unsere Zwecke keine reinen Leichtmetalloxydfolien als Objektträger. Zur Kontrasterhöhung wurden die Präparate mit einer Gold/Manganin-Legierung beschattet. Dabei fällt auf, daß der Foliengrund bei der Bedampfung mit dieser Legierung oder eines reinen Edelmetalls auf die Berylliumoxydschicht eine etwas größere Körnung zeigt als derjenige einer analog bedampften reinen Triacetylzellulose- oder Nitrozellulosemembran. Da sich die Berylliumoxydschicht elektronenmikroskopisch praktisch als strukturlos erweist, darf angenommen werden, daß die positive Ladung derselben eine kleine Agglomeration in der zur Beschattung aufgedampften kolloiddispersen Schicht bewirkt, als Folge des negativ elektrischen Charakters des Edelmetallkolloids. Diese Erscheinung hat für die Interpretierung der wiedergegebenen Aufnahmen kaum einen Einfluß, da wohl der Foliengrund, nicht aber das Präparat mit der Leichtmetalloxydschicht bedeckt ist. Die Oberfläche des abzubildenden Gegenstandes weist eine dem angewandten Beschattungsmittel entsprechende Körnung auf. Ähnliche Resultate wie mit Beryllium konnten auch mit Aluminium erhalten werden.

Wir danken Herrn Prof. The Svedberg für die wertvollen Anregungen und sein großes Interesse an dieser Arbeit. Ferner danken wir den schwedischen Zellulosefirmen Billerunds A.-B., Mo och Domsjö A.-B., Stora Kopparbergs Bergslags A.-B., Svenska Cellulosa A.-B. und Uddeholms A.-B. für die großzügige finanzielle Unterstützung.

E. Ribi und B. G. Ränby

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Uppsala, den 25. August 1949.

Summary

Object membranes of nitrocellulose and cellulose triacetate have a negative electrical charge, causing an aggregation of negative colloid particles in the preparation. The membranes are made positive by a thin layer—a few Å—of a light metal (beryllium or aluminium), that is oxidized by air. On such membranes, negative particles as cellulose sols are individually adsorbed without aggregation.

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Studies and Essays

Presented to R. Courant *on his 60th Birthday*
470 pp., 6 Figs.
(Interscience Publishers, Inc., New York, 1948) – $5.50

Das mathematische Werk Richard Courants, dessen 60. Geburtstag von seinen Schülern und Freunden mit dem vorliegenden Sammelwerk begangen wird, steht unter dem Zeichen der Variationsrechnung. Ob es sich um die Existenzsätze der Funktionentheorie handelt oder um asymptotische Abschätzung der Eigenwerte oder um Minimalflächen, überall ist der Glaube an die Bedeutung der Extremalprobleme als ordnendes Leitprinzip zu erkennen. Und es ist wohl dem Einfluß Courants zu verdanken, wenn heute diese Einstellung unter den Mathematikern als eine Selbstverständlichkeit angesehen wird.

Der vorliegende Sammelband legt ein beredtes Zeugnis von einer ähnlichen Leistung Courants ab, von seiner Fähigkeit, für seine Schüler und Mitarbeiter die optimale Arbeitsatmosphäre zu schaffen, in der die Anregung und Kritik, die Ermunterung und das Lob in einer besonders günstigen Kombination abwechseln.

Über die 38 Arbeiten dieses Bandes, die einen großen Teil der Analysis, Geometrie und der angewandten Mathematik umspannen, im einzelnen zu berichten, würde hier zu weit führen. Es sei hier nur einer Abhandlung Erwähnung getan, die auch Courant wohl ganz besondere Freude bereitet hat, derjenigen von R. Luneburg[1] über den *Sehraum*, d.h. denjenigen Raum, in dem die Dinge der Außenwelt an Hand der visuellen Erfahrungen allein placiert werden, ohne Zuhilfenahme des Tastsinnes und der mechanischen Erfahrungen. Dieser Sehraum ist, wie es sich herausstellt, ganz wesentlich verschieden von dem euklidischen Raum, der in der Schulgeometrie behandelt wird. Dennoch lassen sich die geometrischen Eigenschaften dieses Raumes mit Hilfe der geläufigen Begriffe der Riemannschen Geometrie weitgehend erfassen. Mit der Untersuchung dieses Raumes dürfte die Mathematik einen neuen fruchtbringenden Beitrag zur Psychologie und wohl auch zur Ästhetik liefern.

A. Ostrowski

[1] Zu unserem tiefen Bedauern erfuhren wir inzwischen, daß R. Luneburg auf einer Bergtour plötzlich gestorben ist.

A Textbook of Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis

By A. I. Vogel. 1012 pp., 8 photographs and many figures.
(Longmans, Green & Co., New York, London, and Toronto, 1948) (42 *s*).

Dieses Buch soll die gesamte praktische Seite der Ausbildung des organischen Chemikers umfassen. Das Inhaltsverzeichnis lehrt, daß das Gebotene weit über den Rahmen von Lehrbüchern ähnlicher Art geht.

Nach einer gründlichen Einführung in die theoretischen Grundlagen der wichtigsten Laboratoriumsoperationen, wie Destillation, Sublimation usw., werden diese eingehend auf 155 Seiten besprochen. So wird fast jede beim Experimentieren vorkommende Situation erfaßt. Zahlreiche Abbildungen klären vor allem die apparative Seite dieses Kapitels. Neben den eher konventionellen Operationen werden auch Hochvakuumtechnik, Molekulardestillation und Chromatographie eingehend behandelt. Leider fehlt bei der Darstellung der letzteren

die Methode der fraktionierten Elution, wie sie, besonders zur Trennung farbloser Substanzen, überall Eingang findet.

Der präparative Teil des Buches ist nach aliphatischen, aromatischen und heterozyklischen Verbindungen unterteilt. Besondere Kapitel umfassen einige Farbstoffe, Pharmazeutika und die Herstellung von organischen Reagenzien zum Gebrauch in der anorganischen und organischen Analyse. Eine Neuheit stellt die Aufnahme eines Kapitels über synthetische Polymere, mit ausgesuchten praktischen Beispielen, dar. Angesichts der Vollständigkeit des Buches erscheint es schade, daß kein einziges Beispiel der Isolierung eines Naturstoffes aufgenommen wurde.

Die sehr zahlreichen Vorschriften sind klar und gut ausgesucht. Den einzelnen Verbindungsklassen gehen jeweils theoretische Einleitungen voraus, wodurch das Verständnis der nachfolgenden Reaktionen erleichtert wird. Auf die Darstellungsmethoden folgen kurze Besprechungen der Reaktionen und der Charakterisierung der betreffenden Verbindungsklasse.

Dem präparativen Teil ist ein ausführlicher Lehrgang der qualitativen organischen Analyse angegliedert. Er enthält Anleitungen zur Bestimmung physikalischer Konstanten, zum Nachweis von Elementen und funktionellen Gruppen sowie zur Trennung und Charakterisierung der verschiedenen Gruppen. Zahlreiche Tabellen mit physikalischen Konstanten von Verbindungen und ihrer Derivate sind angegliedert.

Das Buch schließt mit einer kurzen Übersicht der wichtigsten Nachschlagewerke und Zeitschriften und mit einer Anleitung zur Auffindung von Verbindungen in der Literatur. Es ist sogar eine kurze Einführung in das Dysonsche Nomenklatursystem beigefügt.

Es ist schwer, die Reichhaltigkeit dieses sowohl als Lehr- wie auch als Nachschlagebuch verwendbaren Werkes voll zu würdigen. Für den Unterricht sehr geeignet, wird es auch für die Praxis von großem Nutzen sein.

C. A. Grob

Liebig and after Liebig

A Century of Progress in Agricultural Chemistry
By F. R. Moulton. 111 pp.
(Smithonian Institution, Washington, 1942)

Im Jahre 1840 erschien *Die Chemie in ihrer Anwendung auf Agricultur und Physiologie* von Dr. Justus Liebig. Zum hundertsten Geburtstag dieses Buches veranstaltete die «American Association for the Advancement of Science» ein Symposion, an dem neun amerikanische Forscher Vorträge hielten. Diese sind in dem vorliegenden Band veröffentlicht worden. – Mit gründlicher Sachkenntnis wird die Entwicklung der Agrikulturchemie im 19. Jahrhundert geschildert. Ausgerüstet mit den chemischen Kenntnissen seiner Zeit hat Liebig die große Zahl chemischer Probleme in der Bodenkunde und in der Pflanzen- und Tierernährung klar aufgezeigt. Die Einführung exakter, analytischer Methoden in die Agrikulturchemie verdankt man zu einem guten Teil ihm und seinen Schülern. Nie erlahmend waren seine Energie und seine Begeisterung als Forscher, Lehrer und Schriftsteller (auch populärer Abhandlungen und Polemiken). — Neben den überragenden Verdiensten Liebigs um die Förderung der Agrikulturchemie durch eigene Forschungen und ungezählte Anregungen werden auch die Arbeiten seiner Vorgänger und Zeitgenossen wie etwa von Davy, Boussingault, de Saussure, Sprengel, Mulder, Lawes und Gilbert gewürdigt. – Erfrischend wirkt bei allen Beiträgen der Blick in die Zukunft. In den Vereinigten Staaten ist Liebigs Ruf nach agrikulturchemischer Forschung ja auch gut verstanden worden, wie die chemischen Abteilungen der vielen «Agricultural Experimental Stations» und die vorzüglichen Laboratorien des «U. S. Department of Agriculture» beweisen.

Browne und Kraybill schildern Liebigs Leben und Werk eingehend. Die weiteren Artikel behandeln die Entwicklung unserer Kenntnisse der Eiweisse (Vickery), der Enzyme (Balls), der Tierernährung (Howe), des Bodens (Bradfield) und des Humus (Waksman). Curtis berichtet von den Fortschritten der Düngemittelfabrikation. U. a. hört man von Verbesserungen des Phosphataufschlusses, der von Liebig eingeführt wurde, und von der Trennung des KCl von NaCl durch Flotation, die bereits technisch vorgenommen wird. Ein Viertel des Buches füllt Livingstons etwas zu langer Artikel über Nährlösungen. Hier zeigt sich besonders die Schwierigkeit, die Agrikulturchemie von der Pflanzenphysiologie und übrigens auch von vielen anderen Wissensgebieten abzutrennen. Schließlich befaßt sich Browne noch mit dem von Liebig erstmals klar formulierten «Gesetz des Minimums», nach dem das Wachstum durch den in ungenügender Menge vorhandenen Wachstumsfaktor beschränkt wird. Glücklicherweise wird jedoch der Wert eines Buches nicht durch den schwächsten Beitrag beschränkt, und so darf auch das vorliegende Buch als anregende Lektüre empfohlen werden.

H. Deuel

Probleme der Naturwissenschaften

Erläutert am Begriff der Mineralart
Von Paul Niggli
(240 Seiten mit 100 Abbildungen)
(Verlag Birkhäuser, Basel 1949) (Fr. 18.50)

Nach dem Vorwort als Erweiterung einer mehrere Jahre zurückliegenden Vorlesung über den Artbegriff in der Mineralogie entstanden, wendet sich das Buch nicht nur an den Fachgenossen, sondern vor allem an die Biologen und Chemiker, die sich ja in ihren Gebieten gleichfalls mit dem Artbegriff auseinanderzusetzen haben.

Die ersten Abschnitte behandeln in allgemeinster Weise die Voraussetzungen wissenschaftlicher Begreiflichkeit der Natur und die Forschungsmethoden. Da die Natur in ihrer Unerschöpflichkeit nicht zu fassen ist, wird ein Schematisieren und Isolieren unvermeidlich; die damit nötige Auswahl und Wertung wird allein durch die Erkenntnisleistung und das jeweilige Verständnisziel bedingt. Um Grundtendenzen der Forschung zu charakterisieren, unterscheidet der Verfasser nach Vermittlung eines Eindrucks von der Vielfalt der hereinspielenden Fragen und «bewußt der Schwierigkeiten und gefaßt auf Einwände» zwischen der *ursächlich-erklärenden* (physikalisch-mechanischen) und der *vergleichend-systematischen* oder urbildlich erläuternden (morphologischen) Methode. Die Begriffsbildung in beiden Fällen wird kritisch und vergleichend beleuchtet.

Der Verfasser distanziert sich von einseitig morphologischer oder dynamischer Grundeinstellung, stellt aber der besonderen Aufgabe entsprechend hier das morphologisch-tektonische Erkenntnisstreben bewußt in den Vordergrund. An zahlreichen Beispielen werden die

Grundlagen einer Typen- und Artenklassifikation entwickelt. Der Fachmineraloge wird auch in dieser Darstellung Niggli das Vermeiden ausgetretener Pfade, das Knüpfen immer neuer Beziehungen und den ständigen Wechsel in der Beleuchtung des Gegenstands bewundern, als Manifestation höchster gedanklicher Durchdringung. An den mit dem Stoffgebiet weniger Vertrauten dürfte die Einarbeit in diese Kapitel wegen der stellenweise unvermeidlichen Verdichtung des Gedankenguts trotz der Unterstützung durch viele besonders klare Abbildungen beachtliche Anforderungen stellen.

Parallelen zu den biologischen Wissenschaften in begrifflicher und methodischer Hinsicht werden deutlich hervorgehoben. Eine akzentuierte Anwendung von Begriffen wie *Zielstrebigkeit, Selbstregulation, Steuerung, Versuch der Erhaltung der Art, Mutation, Pathologie, Giftwirkung, Gesundung, Anpassung, Stoffwechsel* auf Objekte anorganischer Natur dürfte für manche Ohren allerdings etwas verdächtig klingen. Es fehlt aber nicht an Hinweisen, die dartun, daß nur auf das Gemeinsame in den Erscheinungsformen hingewiesen werden soll und daß eben den Analogien an sich eine Bedeutung zugeschrieben wird.

Neben seiner Hauptaufgabe durch Aufzeigen übergeordneter Gesetzmäßigkeiten eine allgemeine theoretische Morphologie auf naturwissenschaftlicher Grundlage vorzubereiten, wird die gedankenreiche Schrift auch dem in Spezialaufgaben gefangenen Mineralogen helfen, sein Fach aus dem nötigen Abstand zu betrachten, um es in den Grundeigentümlichkeiten seiner Aufgaben, Ziele und Methoden voll erkennen zu können.

E. Baier

Fever and the Regulation of Body Temperature

By E. F. Du Bois. 68 pp., 22 figs.
(Ch. C. Thomas, Publisher, Springfield, Ill., U.S.A., 1948)

Die Darstellung der Physiologie und Pathologie der Wärmeregulation auf 68 Seiten ist an und für sich eine undankbare Aufgabe. Eine Skizze etwa auf dem Niveau der Lehrbücher kann viel kürzer gefaßt werden, anderseits ist dieser Umfang für eine Monographie zu eng. (Die ausgezeichnete und allgemein bekannte Übersicht von Thauer, 1939, ist mit ihren 200 Seiten bestimmt nicht weitschweifig.) Der Umfang und die Abfassungsweise des Buches sprechen dafür, daß es eigentlich für Leser geschrieben wurde, die mit den Grundbegriffen schon vertraut sind, sich aber anderseits nicht speziell mit den Fragen dieses Gebietes befaßt haben und gerne etwas mehr darüber wissen möchten.

Die didaktische Anordnung des Stoffes, ein angenehmer, leicht verständlicher Stil, eine manchmal nahezu persönliche Art der Übermittlung der Gedanken sowie eine relativ einfache, gleichzeitig aber ausdrucksvolle Sprache machen das Buch leicht zugänglich und werden ihm wahrscheinlich viele Freunde werben.

Die Auswahl der besprochenen Kapitel, besonders aber der Platzaufwand und die Aufmerksamkeit, die für die einzelnen Fragen bestimmt sind, wird durch eine ausgesprochene Subjektivität bezeichnet. Die Abschnitte über Normalkörpertemperatur, Wärmegleichgewicht, über die Physik der Wärmeabgabe, die Rolle der Haut in der Wärmeregulation, über Temperaturgefälle im Körper sowie sämtliche Teile über Ergebnisse der Forschungen mit dem Respirationskalorimeter sind ausgezeichnet. Es ist ganz besonders erfreulich, daß kurz, aber sehr interessant, auch gewisse Grenzgebiete, wie z. B. heizungs- und kleidungstechnische Fragen, Krymotherapie usw., gestreift werden, die in ähnlichen Darstellungen meistens nicht besprochen werden.

Anderseits lassen sich aber leider auch zahlreiche Lücken finden. In dem Abschnitt der Kältewirkung wird auf das Bild der akuten Unterkühlung — das in mehreren Arbeiten, so z. B. von Grosse-Brockhoff und Schoedel, 1942/43, eingehend beschrieben wurde — nicht eingegangen; ebenfalls nicht auf die — wahrscheinlich sehr wichtigen – Änderungen der O_2-Bindungsfähigkeit der roten Blutkörperchen beim Kältetod (v. Werz, 1943). Das Problem der chemischen Wärmeregulation wird in insgesamt 20 Zeilen mit der Schlußfolgerung diskutiert, daß wohl Tiere und Frauen, nicht aber Männer eine solche besitzen. Diese Feststellung ist nicht nur merkwürdig, sondern auch leicht anfechtbar. (Vergleiche z. B. mit den ebenfalls an Menschen ausgeführten Versuchen von Thauer und Wezler, 1943.) Auf das Problem der sogenannten «zweiten chemischen Wärmeregulation» wird überhaupt nicht eingegangen, obwohl dieser interessante Mechanismus schon 1923 von Plaut und Wilbrand — und auch dann nicht ohne Vorfahren! — beschrieben und später von Slonim und Scherbakova, 1938, Hildebrandt, 1943, Thauer und Wezler, 1943, und anderen nachgeprüft und bestätigt wurde. Die Rolle der Hormone in der Wärmeregulation wird kaum gestreift, obwohl die Bedeutung der Schilddrüse und der Nebenniere in dieser Hinsicht schon lange bekannt ist und in den letzten Jahren auch die der Hypophyse von mehreren Seiten bewiesen wurde. Wenn wir hier auf Arbeiten von Mansfeld und seiner Schule, Brolin, Bonvallet, Eckstroem, Lundgren, usw., hinweisen, so sind das nur Beispiele aus einer umfangreichen neueren Literatur über hormonale Wärmeregulation. Auch die Besprechung der ausschlaggebenden Rolle der Zirkulation in der Temperaturregulation und besonders in der Wärmetoleranz und die bei der Anpassung sich ergebenden hämodynamischen Probleme werden vermißt. Von den diesbezüglichen Arbeiten dürfen wir wohl nur die der Arbeitsgruppe des Physiologischen Instituts Göttingen (Aschoff, 1944), erwähnen.

Der Hinweis auf die eben kurz erwähnten Arbeiten — die nur als eine kleine Zahl von Beispielen aus einer qualitativ und quantitativ gleich bedeutenden Literatur hervorgehoben wurden — erwies einerseits, daß im Laufe der letzten 10–15 Jahre in Europa eine rege und erfolgreiche Forschungstätigkeit auf diesem Gebiete geleistet wurde, anderseits, daß eine zeitgemäße und nur einigermaßen vollständige Darstellung unseres heutigen Wissens über die Regulation der Körpertemperatur dieser Ergebnisse kaum möglich ist.

Im allgemeinen befaßt sich Du Bois eher mit den einzelnen Komponenten des Wärmehaushaltes; die dynamische Darstellung der im Interesse der Homoiothermie koordinierten Einrichtungen wird leider vermißt. Der eigentliche *Mechanismus* der Wärmeregulation wird kurz und lückenhaft behandelt. Wohl ist es richtig, in erster Linie auf Versuchsresultate zu bauen, die an Menschen erzielt worden sind, doch ist es nicht berechtigt, die Erfahrungen des Tierexperiments nahezu auszuschalten. Es tauchen ja eben in der Forschung der Wärmeregulation zahllose Fragen auf, die nur in Tierexperimenten studiert werden können. Es ist nicht unbedingt anzunehmen, daß der Leser für die Lückenhaftigkeit der Darstellung mit einem — immerhin sehr geistreichen — Zitat von Friedrich v. Müller befriedigt werden kann.

B. Berde

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

STUDIORUM PROGRESSUS

The Curariform Activity of the Menispermaceous Alkaloids

By David F. Marsh and D. A. Herring[1]

Types of alkaloids in menispermaceous plants

Interest in agents that produce skeletal muscular paralysis has existed since the sixteenth century writings of P. M. d'Anghera[2]. Although extensive pharmacological investigations of crude curare were carried out by Bernard[3] and some early clinical investigations followed his work, present interest in these agents is the result of the isolation of crystalline *d*-tubocurarine chloride and elucidation of its structure by King[4], the introduction of large quantities of an authenticated curare from a single menispermaceous plant species (*Chondrodendron tomentosum*) by Gill[5], and the development of a reproducible bioassay by Holaday[1]. Bovet and Bovet-Nitti[2] have excellently reviewed the entire field of agents with curariform action including many synthetic substances with this type of activity. Although *d*-tubocurarine chloride is widely used therapeutically to diminish skeletal muscle tone, it does have several minor side-effects that are undesirable[3]. We have investigated the alkaloids of the various menispermaceous plants in order to try to find agents that have lower toxicity, longer duration of action, or more selective effects on given muscular structures.

The menispermaceous plants contain four fundamental types of alkaloids:— (1) The "berberine" type in which a single nitrogen atom is a member of two fused rings and consisting of berberine, columbamine, coptisine, and several similar compounds; (2) The "coclaurine" type which is a derivative of 1-benzyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline and consists of coclaurine and isococlaurine; (3) The "biscoclaurine" type or "bisbenzylisoquinoline" type in which two coclaurine type molecules are joined through ether linkages to give tertiary bases of either the curine or oxyacanthine type; and (4) Quarternary bases structurally related to the curine type molecula and consisting predominantly of *d*- and *l*-tubocurarine. See Table I for illustrations of these structural types.

[1] Department of Pharmacology, West Virginia University School of Medicine, Morgantown, W. Va. – This research was supported in part by a grant from S. B. Penick & Co., New York.

[2] Peter Martyr d'Anghera, *De Orbe Novo Decades* (Petri Martyris Anglerii edidit Antonius Nebissensis) 1516 in folio.

[3] C. Bernard, CR. Acad. Sci. *43*, 825 (1856).

[4] H. King, J. Chem. Soc. *1935*, 1381 and *1948*, 265.

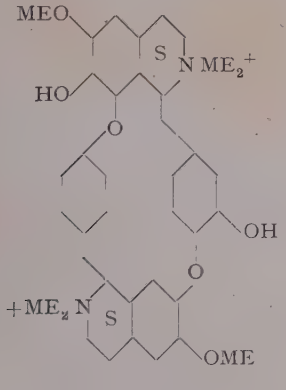
[5] R. C. Gill, Anesthesiology *7*, 14 (1946).

[1] R. F. Varney, C. R. Linegar, and H. A. Holaday, Fed. Proc. *7*, 261 (1948).

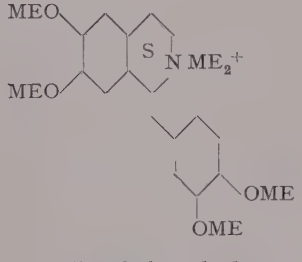
[2] D. Bovet and F. Bovet-Nitti, Exper. *4*, 235 (1928).

[3] E. B. Schlesinger, New York State J. Med. *47*, 1689 (1947). – T. C. Gray and J. Halton, Brit. Med. J. *1*, 784 (1948).

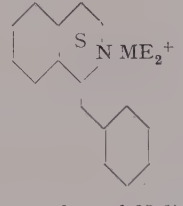
Table I



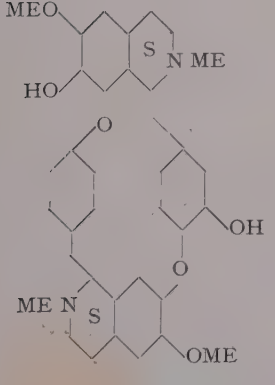
l-dimethylcurine



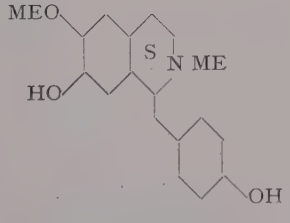
N-dimethyltetrahydro-papaverine



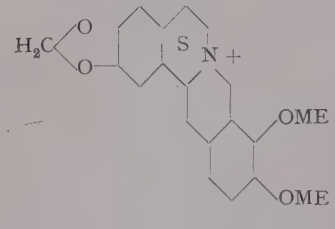
1-benzyl-*N*-dimethyl-tetrahydroiso-quinoline



l-curine



coclaurine



berberine

Table II
Biscoclaurine tertiary alkaloids ("Type 3")

Plant source	Tertiary base	Formula	Melting point	Optical rotation $[\alpha]_D$
Chondrodendron tomentosum . .	*d*-Chondrocurine	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	232—234° C	+ 200 (in HCl at 24°)
Chondrodendron platyphyllum .	*l*-Curine*	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	213—215° C	— 190 (in $CHCl_3$ at 24°)
Chondrodendron microphyllum .	*d*-Chondrodendrine	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	213—215° C	+ 190 (in $CHCl_3$ at 24°)
	d-Isochondrodendrine	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	300—305° C	+ 120 (in HCl at 22°)
Phœanthus ebracteolatus . . .	Phæanthine	$C_{38}H_{42}O_6N_2$	208—210° C	— 263 (in $CHCl_3$ at 24°)
Berberis vulgaris	Oxyacanthine	$C_{37}H_{40}O_6N_2$	215—217° C	+ 280 (in $CHCl_3$ at 24°)
	Berbamine	$C_{37}H_{40}O_6N_2$	170—172° C	+ 106 (in $CHCl_3$ at 25°)
Stephania tetrandra	Tetrandine	$C_{38}H_{42}O_6N_2$	217—219° C	+ 263 (in $CHCl_3$ at 24°)
Cocculus trilobus	Trilobine	$C_{36}H_{36}O_5N_2$	230—235° C	+ 280 (in $CHCl_3$ at 29°)
Menispermum dauricum . . .	Dauricine	$C_{38}H_{44}O_6N_2$	115—118° C	— 139 (in $CHCl_3$ at 11°)
Stephania cepharantha	Cepharanthine	$C_{37}H_{38}O_6N_2$	140—145° C	+ 204 (in $CHCl_3$ at 11°)
	Isotetrandine	$C_{38}H_{42}O_6N_2$	180—182° C	+ 146 (in $CHCl_3$ at 17°)

* Some of these agents are known under various other minor names and are found in several related plant species. The species given are those from which the alkaloids actually used in this study were isolated.

Preparation of curariform active materials

Preliminary experiments with rabbits indicated that no available member of the first three types had any curariform activity at dose levels of 5 mg/kg intravenously. The application of the Brown-Fraser[1] concept involving conversion of the tertiary nitrogen atoms to the quaternary ammonium derivatives was obviously desirable. The type-1 compounds are not readily converted to such derivatives due to the ability of the nitrogen atom to tautomerize with an imino form. The type-2 compound methiodides are barely active at the 5 mg/kg level, but all of the derivatives of the type-3 alkaloids are highly active.

In many instances the tertiary bases of the type-3 alkaloids were available[2] in pure form (see Table II). These were dissolved in absolute methanol and refluxed with methyl iodide for two hours. The resultant solution was cooled and the quaternary ammonium compound precipitated with anhydrous ether. The materials were recrystallized from methanol-ethyl ether (see Table III).

The procedure is essentially that used by Dutcher[1] for the conversion of *d*-chondrocurine to *d*-chondrocurarine. All of these substances are soluble in water to only a limited extent, but 0·3–1·0% solutions can be prepared which are adequate for testing.

In those instances in which the alkaloids were not available, they were extracted from the original plant substances by modifications of the method of Spaeth and Kolbe[2] and Santos[3].

Pharmacology of curariform agents

Although there are many methods of determining curare-like activity, the head-drop cross-over assay of Holaday[4] (cf. Bovet and Bovet-Nitti[5]) is rapid and easy to use. The results are precise and reproducible, but the rabbit does not yield much information concerning side-effects of these agents. Additional experiments were carried out in order to determine which of these agents might be clinically useful. *N*-Dimethyltetrahydropapaverine iodide and 2,2-dimethyl-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium iodide[6] were also investigated for structural comparative purposes.

Technics of measuring curariform action

Rabbits. Solutions containing 0·25 mg of *d*-tubocurarine chloride pentahydrate per cc., or its approximate equivalent of the other agents, were injected in 15–25 seconds into a marginal ear vein of each of 18 rabbits (1·6–2·6 kg); these were restrained individually in an enclosed box. The doses producing head-drop lasting a minimum of 3 minutes in half a group of 10 animals were determined (see Table IV). The experiments were repeated on the same animals after two to four day rest periods until all the agents had been investigated in the same rabbits. After an individual rest period, the 2-day head-drop cross-over assay of Holaday was performed in the eight most uniform rabbits (i.e., those showing

[1] A.C. Brown and T.R. Fraser, Proc. Roy. Soc. Edinburgh *6*, 557 (1869).

[2] We are grateful to Dr. W.G. Bywater of S. B. Penick & Co., New York, for generously supplying an authenticated specimen of *Chondrodendron* from which the *d*-chondrodendrine was isolated and for large amounts of *Berberis vulgaris* root from which the oxyacanthine and berbamine were isolated; to Dr. D.L. Tabern of Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, for the *d*-tubocurarine chloride from which the *d*-*O*-methyltubocurarine iodide was prepared; to Drs. James D. Dutcher and James A. Shannon of the Squibb Institute for Medical Research, New Brunswick, New Jersey, for the *d*-chondrocurine from which the *d*-chondocurarine iodide was prepared; to Mr. H. King of the National Institute for Medical Research, London, for *l*-curine from which the *l*-*N*-methylcurine iodide and *l*-*O*,*N*-methylcurine iodide were prepared; to Dr. F. von Bruchhausen of the Pharmazeutisch-chemisches Institut der Technischen Hochschule, Braunschweig, Germany, for the *O*,*N*-methylberbamine iodide (*N*-methylisotetrandine iodide); to Dr. A.C. Santos of the University of the Phillipines, Manila, P. I., for the bark of *Phœanthus ebracteolatus* from which the phæsanthine was isolated and converted to the *N*-methyl derivative; to Dr. K. K. Chen of Eli Lilly & Company, Indianapolis, Indiana for dauricine, cepharanthine, and tetrandine; to Dr. D.S. Tarbell of the University of Rochester, Rochester, New York, for 2,2-dimethyl-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium iodide; and to Dr. H. Kondo of the University of Tokyo for isotetrandine, trilobine, and additional supplies of cepharanthine. Such other compounds as were used in the investigation were either prepared by the authors or purchased in the open market.

[1] J.D. Dutcher, J. Amer. Chem. Soc. *68*, 419 (1946).

[2] E. Spaeth and A. Kolbe, Ber. Dtsch. Chem. Soc. *58*, 2280 (1925).

[3] A.C. Santos, Rev. Filip. Med. Farm. *22*, 243 (1931).

[4] H.A. Holaday, cf. R.F. Varney, C.R. Linegar, and H.A. Holaday, l. c.

[5] D. Bovet and F. Bovet-Nitti, l. c.

[6] The names of these compounds are quite cumbersome and have been simplified wherever possible without producing confusion as to the exact material or compound concerned.

Table III

High curariform activity of quaternary ammonium derivatives

Tertiary base from which prepared	Quaternary derivative	Formula	Melting point
(not known)	*d*-Tubocurarine chloride	$C_{38}H_{44}O_6N_2Cl_2 5H_2O$	268—270° C
	d-*O*-Dimethyltubocurarine iodide	$C_{40}H_{48}O_6N_2I_2$	258—260° C
(not known)	*l*-Tubocurarine chloride	$C_{38}H_{44}O_6N_2Cl_2 5H_2O$	268—270° C
l-Curine	*l*-*N*-Dimethylcurine iodide	$C_{38}H_{44}O_6N_2I_2$	270—272° C
	l-*O*,*N*-Tetramethylcurine iodide	$C_{40}H_{48}O_6N_2I_2$	245—250° C
d-Chondrodendrine	*d*-*N*-Dimethylchondrodendrine iodide	$C_{38}H_{44}O_6N_2I_2$	251—253° C
	d-*O*,*N*-Tetramethylchondrodendrine iodide	$C_{40}H_{48}O_6N_2I_2$	257—258° C
d-Isochondrodendrine	*d*-*N*-Dimethylisochondrodendrine iodide	$C_{38}H_{44}O_6N_2I_2$	280—281° C
	d-*O*,*N*-Tetramethylisochondrodendrine iodide	$C_{40}H_{48}O_6N_2I_2$	300—305° C
d-Chondrocurarine	*d*-Chondrocurarine iodide	$C_{38}H_{44}O_6N_2I_2$	272—275° C
Phæanthine	*N*-Dimethylphæanthine iodide	$C_{40}H_{48}O_6N_2I_2$	260—268° C
Oxyacanthine	*N*-Dimethyloxyacanthine iodide	$C_{39}H_{46}O_6N_2I_2$	258—261° C
	O,*N*-Trimethyloxyacanthine iodide	$C_{40}H_{48}O_6N_2I_2$	251—255° C
Berbamine	*N*-Dimethylberbamine iodide	$C_{39}H_{46}O_6N_2I_2$	258—261° C
(Isotetrandine)	*O*,*N*-Trimethylberbamine iodide	$C_{40}H_{48}O_6N_2I_2$	265—268° C
Tetrandine	*N*-Dimethyltetrandine iodide	$C_{40}H_{48}O_6N_2I_2$	260—265° C
Trilobine	*N*-Dimethyltrilobine iodide	$C_{38}H_{42}O_5N_2I_2$	270—272° C
Dauricine	*N*-Dimethyldauricine iodide	$C_{40}H_{50}O_6N_2I_2$	200—208° C
	O,*N*-Trimethyldauricine iodide	$C_{41}H_{52}O_6N_2I_2$	180—190° C
Cepharanthine	*N*-Dimethylcepharanthine iodide	$C_{39}H_{44}O_6N_2I_2$	260—272° C

head-drop by this technique at 0·14–0·16 mg *d*-tubocurarine chloride pentahydrate per kg). In this procedure the rabbits are tied belly down and 0·1 cc. of solution administered intravenously every 15 seconds until the head will not rise when the shaven back is electrically stimulated. Since very limited amounts of some agents were available no toxicity studies were carried out in the rabbits.

Technics of measuring secondary effects

Experiments were designed to establish the secondary or non-curariform effects of these agents in other species of animals.

Rats. The relative toxicity was determined in 460 albino rats (150–260 g). Solutions containing 0·12 mg of curariform agent per cc. were injected intraperitoneally and the lethal doses were determined (see Table I). Four to ten minutes after receiving a lethal dose, the animals became limp and unable to walk, respiration stopped in an additional 3 to 6 minutes, and finally cardiac activity ceased. The rats did not show any gross signs that these agents had cholinergic activity. They did not sneeze or salivate or evidence chromodachyria or flush as they do with some samples of crude curare.

Cats. Two hundred fifty mg of sodium barbital per kg were administered intraperitoneally 60 minutes prior to operation in 20 cats (2·1–3·6 kg). The femoral and sciatic nerves to one leg were cut. The peripheral end of the cut sciatic nerve was stimulated for one-tenth second with 6 volts 60 cycle half wave every ten seconds by a motor driven interrupter. The contractions of the gastrocnemius muscle were recorded on photographic paper by means of a strain gage (Baldwin-Southwark SR-4 type A-7) mounted on an isometric lever. The blood pressure in the opposite femoral artery was simultaneously recorded with a Lambert-Wood[1] strain gage manometer. The rabbit head drop dose of curariform agent was administered intravenously and after the muscle had returned to normal, 0·125 mg of *d*-tubocurarine chloride pentahydrate per kg was given. If the two effects were not equivalent, the dose of the first agent was increased or decreased as necessary until an effect equal (within ±5%) that produced by the *d*-tubocurarine was obtained. The equivalent doses are given in Table I. No more than four injections were given to any animal and no injections were made less than 15 minutes apart. See Fig. 1 for portions of a typical record.

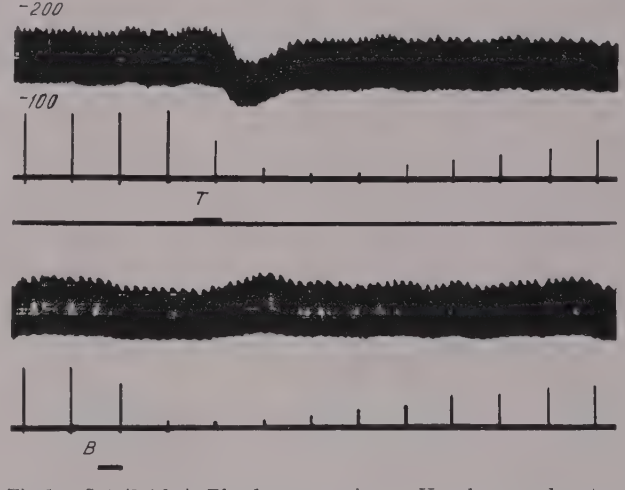


Fig. 1. – Cat (2·1 kg). Blood pressure, in mm Hg, above, and gastrocnemius contractions, below. Peripheral end of cut sciatic nerve stimulated every 10 seconds. Eighteen minutes deleted between portions of record. One hundred twenty five micrograms *d*-tubocurarine chloride pentahydrate per kg given at *T*; 150 micrograms *N*-methylberbamine iodide per kg given at *B*.

In an additional 40 barbitalized cats the cardiovascular response to two micrograms of epinephrine hydrochloride, acetylcholine chloride, and histamine acid phosphate per kg was determined with a Lambert-Wood strain gage in the femoral artery. The equivalent paralysis dose determined above was administered, and the epinephrine, acetylcholine, and histamine injections repeated. Following this, either atropine sulfate (0·69

[1] E. H. Lambert and E. H. Wood, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 4, 186 (1947).

Table IV

	Head drop assay				Muscular paralysis Barbitalized cat equivalent				Secondary effects in unanesthetized dog at head-drop dose					Albino rat LD_{50} intraperitoneal injection mg/kg	Guinea pig tracheal ring	
	Rabbit HD_{50}	Rabbit Holiday	Dog three minutes	Man three minutes	Dose mg/kg	Average change in blood press. mm Hg	Effect on epinephrine response	Antagon. of acet.-choline response	Salivation	Lacrimation	Vomiting	Defecation	Urination		10 µg/ml	Antagon. 0·5 µg acet.-chol. p. ml
d-Tubocurarine chloride	0·125	0·15	0·16	0·15	0·125	–45	+	0	++	+	+	+	+	0·27	++	0
d-*N*-Methylchondrodendrine iodide	0·23	0·27	0·36	0·6	0·5	–40	+	–	+	+	0	+	+	0·55		
l-*N*-Methylcurine iodide	0·20	0·23	0·33		0·2	–25	0	0	++	+	+	0	+	0·48	+	
l-Tubocurarine iodide	5·0*															
d-Chondrocurarine iodide	0·05	0·06	0·08		0·05	–5	0	0	+	0	0	+	+			
d-*O*-Methyltubocurarine iodide	0·016	0·02	0·02	0·03	0·02	–20	0	0	++	++	+	++	++	0·032	++	
d-*O*,*N*-Methylchondrodendrine iodide	0·11	0·13	0·15	0·15	0·10	–30	0	0	++	++	+	+	+	0·37		
l-*O*,*N*-Methylcurine iodide	0·05	0·06	0·08		0·07	–20	0	0	++	+	+	+	+	0·12		
N-Methyloxyacanthine iodide	0·18	0·21	0·28	0·32	0·15	–5	+	+	–	0	0	0	0	0·60	0	+
N-Methylberbamine iodide	0·125	0·15	0·17	0·18	0·125	–5	0	0	0	0	0	0	0	0·40		
O,*N*-Methyloxyacanthine iodide	0·35	0·41	0·44		0·3	–10	+	+	0	0	0	0	0			
N-Methylisotetrandine iodide	0·28	0·35	0·48		0·3	–10	+	0	0	0	0	0	0	0·77		
N-Methyltetrandine iodide	1·2	1·5	1·5		0·8	+20	+	+	+	+	0	+	+		0	+
N-Methylphæanthine iodide	0·61	0·67	1·0		0·3	–10	+	0	0	0	0	0	0	1·65		
N-Methylcepharanthine iodide	0·15	0·18	0·24	0·28	0·15	–5	+	0?	0	0	0	0	0		0	+
d-*N*-Methylisochondrodendrine iodide	2·5	2·9	3·5		2·0	–35	0	0	+	+	+	+	+	5·5		
d-*O*-*N*-Methylisochondrodendrine iodide	0·6	0·7	0·9		0·4	–55	0	0	+	+	+	+	+	3·0		
N-Methyldauricine iodide	0·87	0·95	1·3		0·4	–50	–	+	+++	++	+++	+	+		+++	
O,*N*-Methyldauricine iodide	0·38	0·45	0·6						+++	+	+++	+	+			
N-Methyltrilobine iodide	0·22	2·27	0·33		0·22	0	+ ?	0	0	0		+	0		0	
Dimethyltetrahydropapaverine iodide	>5·0		5·0		1·0	–10	+	0	++	++	+	++	++		++	
Dimethylbenzyltetrahydroisoquinoline iodide	>5·0				1·0	–20	+	–							++	

mg/kg) or diphenhydramine hydrochloride (2·9 mg/kg) was given and the curariform agent readministered periodically every five minutes until respiratory collapse occurred.

Dogs. Modified head-drop cross-over assays were performed in 6 trained mongrel female dogs (4–8·5 kg). The agents (2·5 mg/cc.) were administered intravenously in 30 seconds or less into the minor saphenous vein while the dog reclined on one side. The animal was allowed to rise, and the time of onset of paralysis (inability to stand) and its duration were recorded with any other objective findings. The head-drop dose was considered to be the dose of an agent that would produce inability to stand for a period of three to five minutes (see Table IV). Doses of agents producing such paralysis could be readministered on the following day and the same duration of action, within ±45 seconds, could be obtained. These assays with unanesthetized dogs were introduced as a preliminary to the investigations in man.

Man. In order to have information concerning possible clinical usefulness of the better agents, experiments were carried out on an 80 kg 29-year old white male, who had been previously standardized to *d*-tubocurarine chloride[1]. The subject was placed in a modified Fowler's position on a treatment table (back elevated about 40° from the horizontal, legs about 120° to trunk). A strap was placed around the lower thighs to prevent the subject from slipping off the table. The rabbit head-drop dose of an agent was given intravenously in 45 seconds and increased as necessary within the next 75 seconds to produce head-drop lasting three to five minutes. The occurrence of apparently maximal ptosis at approximately eighty per cent of the head-drop dose was used as an indication of the total amount of drug that would need to be given. See Fig. 2 for protocol of a typical experiment.

Isolated Tissue Segments. Hearts from four rabbits were prepared for perfusion by the Langendorff technique and varying amounts of the most available compounds added to the Ringer-Locke perfusion fluid. Isolated sections of ileum from 2 rabbits were prepared for recording by the usual Magnus technique in Tyrode solution and the response to acetylcholine chloride and to histamine phosphate were tested before and after addition of the curariform agents. The trachea of five guinea-pigs were prepared by the method of Castillo and de Beer[1]. Ten micrograms of curariform agent were added to each cc. of bath. The larges increase in tone from this concentration by *d*-tubocurarine chloride was equivalent to that produced by 0·02 micrograms

[1] D.F. Marsh, C.K. Sleeth, and E.B. Tucker, J. Pharmacol. Exp. Therap. *93*, 109 (1948).

[1] J.G. Castillo and E.J. De Beer, J. Pharmacol. Exp. Therap. *90*, 104 (1947).

Fig. 2. – Experiments in man

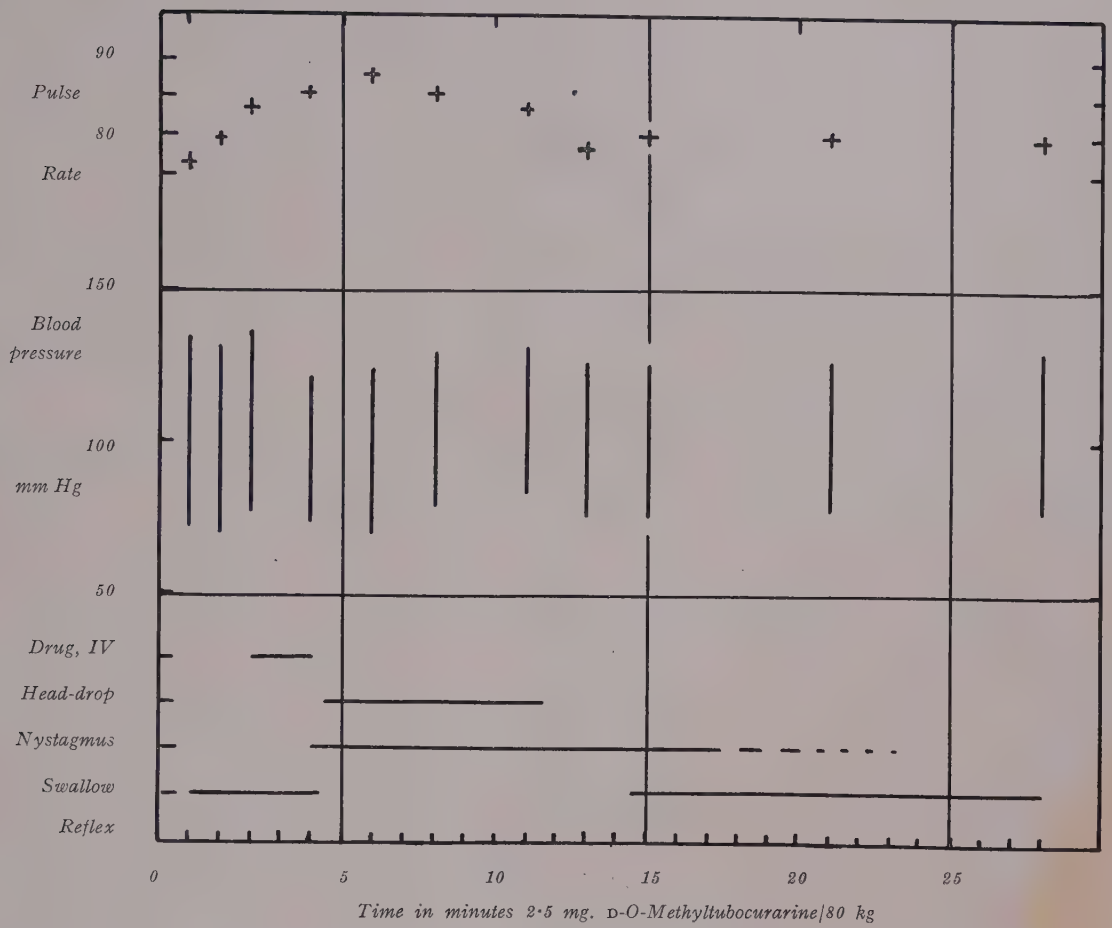


Fig. 2. – Human male (80 kg, 29 years old). D-*O*-Methyltubocurarine iodide (2·5 mg as a 0·125 p. c. solution) was given intravenously at time indicated. Pulse rate, beats per minute, above; systolic and diastolic blood pressure, in mm Hg, between; and presence of miscellaneous effects indicated by solid lines below.

histamine base per cc. Further experiments were carried out to determine the ability of this concentration of the agents to antagonize the contractile effect of 0·5 micrograms of acetylcholine chloride per cc.

Discussion of action

The results are summarized in Table IV. It is not difficult to determine the curariform activity of the highly specific acting agents. It is more difficult with agents that are not particularly active and that also produce cardiac and vasomotor effects. Even with the simple rabbit assay, the poorer compounds yield questionable results; i.e., extensive vasodepression limits the ability of the rabbit to raise its head whether any skeletal muscular depression is present or not. The most difficulty was experienced with the compounds containing only one ammonium ion, and the *N*-methyltetrandine.

It may be noted that the relative effect on skeletal muscle does vary among species and among the various methods of assay although the relative order of compounds remains fairly constant. In general, dogs are less sensitive to the effects of the agent on skeletal muscle than are the rabbits and the particular man used is slightly more tolerant than the dogs. Since the activity of most of these agents that have two ammonium ions is quite high in comparison to those that have only one, the choice of the best agent for some particular clinical use may depend on the presence or absence of undesirable secondary effects.

d-Tubocurarine chloride usually has little action in unanesthetized man other than that related directly to depression of skeletal muscular function[1], although such diverse side-effects as throbbing headache, bronchoconstriction, cold sweat, vertigo, fall in blood pressure, salivation, and flushing of the extremities have been reported[2]. LANDMESSER[3] has established that this agent produces bronchoconstriction in dogs and some similar effect has been observed in man[4]. Unanesthetized dogs that have had paralytic doses of this agent exhibit marked salivation, almost invariably defecation, and often vomiting, lacrimation, and urination[5]. No such side-effects are observed in rats or rabbits.

As indicated in the Table, the *d*-tubocurarine type or group I (see Table V) compounds always produce some fall in blood pressure in the cat even at comparatively low doses. This fall in blood pressure was not prevented by the administration of atropine or diphenhydramine. In general the compounds had very little effect on the

[1] S. M. SMITH, H. O. BROWN, J. E. P. TOMAN, and L. S. GOODMAN, Anesthesiology *8*, 1 (1947).

[2] E. B. SCHLESINGER, l. c., and T. C. GRAY and J. HALTON, l. c.

[3] C. M. LANDMESSER, Anesthesiology *8*, 506 (1947).

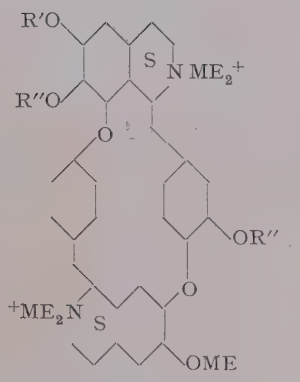
[4] J. H. COMROE and R. D. DRIPPS, Anesthesiology *7*, 260 (1946). – D. F. MARSH, C. K. SLEETH, and E. B. TUCKER, l. c.

[5] G. M. EVERETT, J. Pharmacol. Exp. Therap. *92*, 236 (1948).

Table V

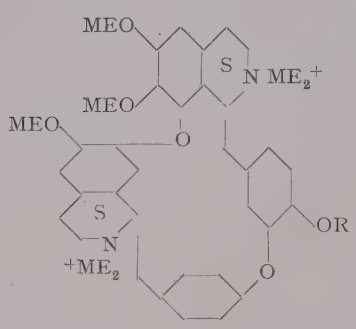
High activity of menispermaceous curariform agents

I



R′ = ME, R″ and R‴ = H
d-tubocurarine
d-*N*-methylchondrodendrine
l-*N*-methylcurine
l-tubocurarine
R″ = ME, R′ and R‴ = H
d-chondrocurarine
R′, R″, and R‴ = ME
d-*O*-methyltubocurarine
d-*O*,*N*-methylchondrodendrine
l-*O*,*N*-methylcurine

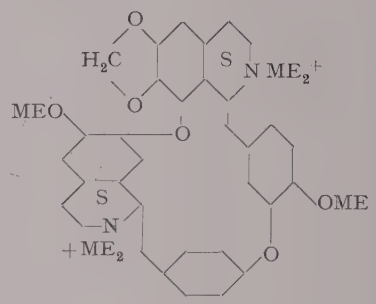
II



R = H
N-methyloxyacanthine
N-methylberbamine

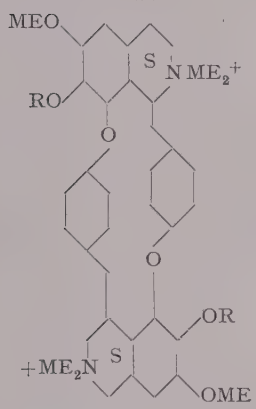
R = ME
O,*N*-methyloxyacanthine
N-methylisotetrandine
N-methyltetrandine
N-methylphæanthine

III



N-methylcepharanthine

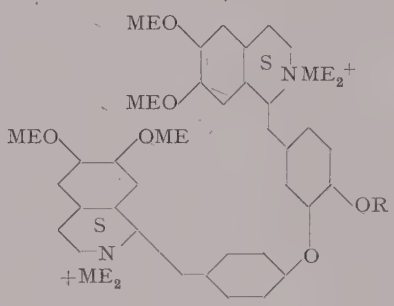
IV



R = H
d-*N*-methylisochondrodendrine

R = ME
d-*O*,*N*-methylisochondrodendrine

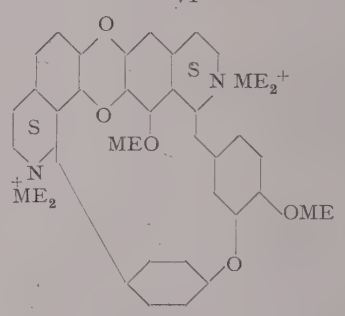
V



R = H
N-methyldauricine

R = ME
O,*N*-methyldauricine

VI



N-methyltrilobine

response to epinephrine, acetylcholine, or histamine, although occasional slight increase in effect by epinephrine and acetylcholine was observed. The group IV and V compounds are so much more vasodepressor than the group I compounds that no experiments were carried out in man with these agents. Most of the vasodepressor effect of *N*-methyldauricine could be antagonized by diphenhydramine. The group II, III, and VI compounds had much less effect on blood pressure and several members of the group had the ability to increase the response to epinephrine approximately twenty per cent and to diminish the response to acetylcholine by as much as thirty per cent.

The side-effects of the group I and V compounds in the unanesthetized dog are very pronounced while they are almost non-existent for group II, III, and VI compounds.

The experiments with isolated rabbit hearts and rabbit ileum indicated that the representative agents *l*-*N*-methylcurine, *N*-methyloxyacanthine, *N*-methyltrilobine, and *d*-tubocurarine had no effect on contractility or rhythmicity at concentrations as high as 50 mg/l (Everett[1] found slight increases in rabbit intestinal amplitude with 5–12·5 mg *d*-tubocurarine chloride per liter). *N*-Methyltetrandine and *N*-methyldauricine produced some increase in tone of the isolated intestine at concentrations as low as 1 mg/l. Both *N*-methyloxyacanthine and *N*-methyltrilobine partially antagonized the effects of 1 microgram of simultaneously added acetylcholine chloride per liter of perfusion fluid in the isolated heart and isolated intestine.

The results with the very sensitive guinea-pig tracheal chain are more apparent, but even here *d*-tubocurarine has only 1/500 the activity of histamine. *N*-Methyldauricine had the greatest contractile activity, with

[1] G.M. Everett, l. c.

d-tubocurarine and its methyl ether less, *l*-*N*-methylcurine some, and the other agents investigated none. Only *N*-methylcepharanthine, *N*-methyloxyacanthine, and *N*-methyltetrandine had any measurable anticholinergic activity.

Although these various differences in agents are real and measurable in animals, their clinical importance is not so obvious. In the few experiments carried out in man, the differences among compounds were not so great. All the compounds tested produced very transient falls in systolic and diastolic blood pressure of five to ten mm/Hg at the head-drop dose level. Although the *d*-tubocurarine group produced some salivation and the *N*-methyloxyacanthine, *N*-methylberbamine, and *N*-methylcepharanthine did not produce any, this difference would be of no importance in agents used as adjuncts to anesthesia. However, if the agents are to be given repeatedly, or in larger doses or to allergic or vasodepressed individuals, the undesired effects apparent in animals may indicate effects that will be encountered in man.

The conversion of a phenolic OH to a methyl ether in the *d*-tubocurarine type molecule always leads to a marked increase in potency (*d*-*O*-methyltubocurarine eight times as active as *d*-tubocurarine, *l*-*O*,*N*-methylcurine four times as active as *l*-*N*-methylcurine, *d*-*O*,*N*-methylchondrodendrine twice as active as the *d*-*N*-methylchondrodendrine). Conversion of the phenolic OH to a methyl ether in the oxyacanthine type molecule leads to a slight decrease in potency. Since the incidence of side-effects remains almost constant in relation to the curariform activity, such conversion must change the attraction of the agent for non-specific structures that are not involved in neuromuscular transmission.

Although many investigations have been concerned with *d*-tubocurarine[1] and a few with the other members of the group I compounds[2], almost none have been made concerning the group III compounds, and of the group II agents, only *N*-methyltetrandine[3] and *N*-methyloxyacanthine[4] have been investigated. All of the other compounds in group II, and those of group III and VI are pharmacologically new.

Zusammenfassung

Die verschiedenen chemisch charakterisierten Alkaloide, die in Menispermazeen angetroffen werden, sind auf allfällig nützliche Curarewirkung hin untersucht worden. Bloß diejenigen Verbindungen mit Dibenzyltetrahydroisochinolinstruktur, die zwei Stickstoffatome mit je vier Kovalenzen und eine Elektrovalenz besitzen bzw. in solche Verbindungen umgewandelt werden können, besitzen eine nennenswerte Wirkung.

Die zwanzig wirksamen Verbindungen sind auf ihre Fähigkeit, eine Paralyse der Skelettmuskulatur mit minimalen unerwünschten Nebenwirkungen an Ratten, Kaninchen, Katzen, Hunden und Menschen hervorzurufen, untersucht worden. Die *d*-Tubocuraringruppe, einschließlich die Curarin-Chondrodendrin-Chondrocurin-Abkömmlinge, besitzt die wirksamsten Verbindungen, weist aber zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen auf. Die *N*-Methyldauricin-Gruppe, in welcher zwei Benzylisochinolingruppen durch bloß eine Ätherbindung statt zwei verbunden sind, hat die diffuseste cholinergische Histaminwirkung. Die Isochondrodendrinabkömmlinge sind nicht sehr wirksam, haben aber unangenehme Nebenwirkungen. Die Oxyacanthingruppe ist insofern interessant, als alle ihre Glieder, obgleich sie identische Grundformeln besitzen, in ihrer Wirksamkeit und ihren Nebenwirkungen sehr verschieden sind: es gibt hochwirksame Substanzen, die, wie *N*-Methylberbamin, fast keine Nebenwirkungen haben; oder *N*-Methyloxyacanthin, welches curariform und schwach atropinähnlich ist; oder *N*-Methyltetrandrin, welches nikotin- und muscarinähnlich, aber nur schwach curareähnlich ist. Von den übrigen Gruppen sind die ejnzig brauchbaren Mitglieder *N*-Methylcepharanthin und *N*-Methyltrilobin, außergewöhnlich, indem sie eine erheblich paralysierende, aber fast keine andere Wirkung zeigen.

[1] A. R. McIntyre, *Curare* (University of Chicago Press, Chicago, 1947). – D. Bovet and F. Bovet-Nitti, *Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif* (Karger, Bâle, 1948).

[2] J. D. Dutcher, l. c. – H. O. J. Collier and S. K. Paris, Nature *161*, 817 (1948). – O. V. Brazil, R. A. Seba, and J. S. Campos, Bol. Inst. Vital Brazil *5*, 79 (1945). – D. F. Marsh, C. K. Sleeth, and E. B. Tucker, l. c.

[3] H. M. Lee, A. M. Van Arendonk, and K. K. Chen, J. Pharmacol. Exp. Therap. *56*, 466 (1936).

[4] D. F. Marsh, D. A. Herring, and C. K. Sleeth, J. Pharmacol. Exp. Therap. *95*, 100 (1949).

Bericht über den internationalen Physikerkongreß vom 5. bis 15. September 1949 in Basel und Como

(Schluß)

Beim Durchgang eines sehr schnellen Nukleons durch einen Kern kann dieser zu vielen Teilstücken explodieren; die so entstehenden «Sterne» sind schon vor Jahren mit Hilfe photographischer Emulsionen nachgewiesen worden. Durch die unerhört rasche Entwicklung dieser Technik, die vor einem Jahr in der Herstellung von Platten gipfelte, deren Empfindlichkeitsschwelle unterhalb des Ionisationsminimums liegt, ist es möglich geworden, Teilchen aller Energien und Massen (z. B. schnelle Elektronen) als Spuren festzuhalten. Das Arbeiten mit solchen Platten und insbesondere die Identifikation der Spuren stellt aber große technische Probleme (Referat G. P. S. Occhialini und Kurzreferate seiner Brüsseler Schule).

In den neuen Platten beobachtet man, daß viele Sterne neben den dicken Spuren, die von Kerntrümmern und langsamen Mesonen erzeugt sind, auch dünne Spuren aufweisen, die man Teilchen relativistischer Energie zuschreiben muß. Zumindest ein Teil der letzteren sollen Mesonen sein, womit der Anschluß an die bekannten Schauer hergestellt ist. Die Anzahl solcher Spuren pro Stern, ihre Winkelverteilung usw. bilden das Hauptthema der jüngsten Arbeiten (Referate von C. F. Powell, Bristol, L. Leprince-Ringuet, Paris, u. a.).

Zur Deutung dieser Ereignisse schlagen die Theoretiker zwei Erklärungen vor, die auf entgegengesetzten Standpunkten fußen: 1. in einem Stoß zwischen zwei Nukleonen soll jeweils nur ein Meson erzeugt werden können (Heitler-Jánossy); 2. bei einem Stoß soll zugleich eine Vielzahl von Mesonen entstehen können (Referat W. Heisenberg, Göttingen). Es ist auf Grund des heute vorliegenden Experimentalmaterials noch nicht möglich, eine Entscheidung zu fällen.

Die harten Schauer bilden den Gegenstand vieler Untersuchungen mit Zählrohren (Referat L. Jánossy, Dublin) und Wilsonkammern (Referat P. M. S. Blackett,

Manchester). J. Clay (Amsterdam) berichtete über die komplexe Strahlung in ausgedehnten Schauern. Das sogenannte τ-Meson, rund 1000mal schwerer als das Elektron, macht in letzter Zeit immer wieder von sich sprechen, doch erscheint es selbst den gleichen Experimentatoren selten zweimal in der gleichen Gestalt. Neuere Bestimmungen des Massenspektrums der Mesonen mit Hilfe von Wilsonkammern zeigen wieder Hinweise auf die Existenz von Teilchen dieser Masse (Referat R. B. Brode, Berkeley). Andererseits brachte eine von Franzinetti und Rosenblum auf dem Jungfraujoch ausgeführte Arbeit weder eine Bestätigung dieses noch der von Alichanian und Mitarbeitern gefundenen neuen schweren Teilchen.

V. L. Telegdi, ETH., Zürich

Quantenelektrodynamik

Der letzte Tag der internationalen Tagung für Physik in Basel war den Fragen der neuesten Entwicklungen der Quantenelektrodynamik gewidmet, die unabhängig von Schwinger, Feynman und Tomonaga angebahnt worden sind.

In der Vormittagssitzung sprach Prof. Rabi (Columbia University, New York) über die experimentellen Entdeckungen, die den Anstoß zu diesem Fortschritt der Theorie gaben. Es handelt sich um drei Effekte:

1. Die von Lamb und Retherford mit Mikrowellenmethoden gefundene Verschiebung des $^2S^1/_2$-Niveaus des Wasserstoffs, das nach der Diracschen Theorie mit dem $^2P^1/_2$-Niveau zusammenfallen sollte, nach diesen Autoren aber um 1062 mc höher liegt.

2. Die von Rabi, Nafe und Nelson mit der bereits klassischen Molekularstrahlmethode entdeckte Diskrepanz zwischen der gemessenen Hyperfeinstruktur der Wasserstoff- und Deuteriumlinien und den theoretischen Werten nach der Fermischen Formel. Diese läßt sich dadurch deuten, daß der gyromagnetische Faktor des Elektrons etwas größer ist als der aus der Diracschen Theorie folgende Wert 2.

3. Die von Kusch und Foley zur Kontrolle unternommenen Messungen des gyromagnetischen Faktors des Elektrons an der Feinstruktur verschiedener Elemente lieferten den mit den Experimenten Rabis sehr gut verträglichen Wert von

$$2{,}01024 \pm 0{,}00032.$$

(Eine kleine nach den Messungen von Rabi noch übrigbleibende Unstimmigkeit der Hyperfeinstruktur von Deuterium läßt sich nach Bohr durch das Nichtzusammenfallen von Massen- und Ladungsschwerpunkt im Deuteron erklären, was nebenbei eine interessante Möglichkeit zur Erforschung von Kernstrukturen eröffnet.)

In der Nachmittagssitzung sprach Prof. Schwinger (Harvard University) über die Fortschritte, die die Quantenelektrodynamik ausgehend von der Anstrengung zur Deutung dieser Resultate gemacht hat. Wegen der Größenordnung der drei neuen Effekte lag es nahe, sie als strahlungstheoretische Korrekturen zu deuten, verursacht durch Rückkoppelung des Elektrons an das von ihm erzeugte Feld. Solche Korrekturen waren aber der bisherigen Quantenelektrodynamik unzugänglich, da diese dafür divergente Ausdrücke lieferte. Die neue Idee, die zu der ganzen Entwicklung führte, bestand in der Erkenntnis, daß diese divergenten Ausdrücke gar keine physikalische Bedeutung haben. Sie lassen sich alle auf zwei Typen zurückführen: eine Selbstenergie des Elektrons, entsprechend der Energie des ihm angekoppelten Strahlungsfeldes (analog der «elektromagnetischen Masse» der klassischen Elektronentheorie), und eine Selbstladung des Elektrons, herrührend von einer Polarisation des Vakuums durch elektromagnetische Felder. Diese Größen lassen sich aber begrifflich nicht von der «mechanischen» Masse bzw. «Eigenladung» des Elektrons trennen und sind daher mit diesen zusammen als «wahre» Masse bzw. Ladung zu deuten. Demnach ist z. B. die Energieniveauverschiebung des Wasserstoffs zu berechnen als Differenz der Selbstenergie eines im betreffenden Zustand gebundenen und eines freien Elektrons, eine Größe, die endlich ist und hervorragend mit der experimentell gemessenen übereinstimmt. Ebenso gelingt eine Deutung des anomalen gyromagnetischen Faktors des Elektrons und anderer Effekte ähnlicher Natur, die noch einer experimentellen Verifikation harren.

Die Hauptschwierigkeit bei der Durchführung dieser Theorie bildete die explizite Wahrung der Invarianzeigenschaften gegenüber der Lorentz- und der Eich-Gruppe in jedem Schritt der Rechnung, womit allein der Subtraktion divergenter Ausdrücke ein eindeutiger Sinn verliehen wird. Diese Schwierigkeit konnte von Schwinger, Feynman und Tomonaga durch eine Umformulierung der Quantenelektrodynamik beseitigt werden, so daß nun eine explizit invariante, konvergente und eindeutige Theorie zur Berechnung strahlungstheoretischer Effekte vorliegt. Diese ist allerdings vorderhand noch wesentlich an eine störungstheoretische Durchführung gebunden, doch sind von Schwinger Ansätze zur Aufsummierung der Störungsrechnung entwickelt worden, die vielleicht wenigstens für prinzipielle Fragen zur Überwindung dieser Beschränkung führen könnten.

Die Theorie ist natürlich weit davon entfernt, eine definitive Beschreibung der Wechselwirkung von Elektronen und elektromagnetischen Feldern zu geben. Dies zeigt sich schon daran, daß sie in ihren Grundlagen explizite prinzipiell unbeobachtbare Größen (wie die «mechanische» Masse des Elektrons u.ä.) enthält, die dann erst im Laufe der Rechnung daraus verschwinden. Auch kann sie keine Begründung für den Wert der Feinstrukturkonstante liefern. Ob Hinweise auf die definitive Theorie, insbesondere auf den Wert der Feinstrukturkonstante und auf eine eventuell notwendige Verkoppelung mit anderen Feldern (Mesonen) in der jetzigen Theorie vorhanden sind, war Thema der nachfolgenden Diskussion. Eine Entscheidung dieser Frage kann nur die Zukunft bringen.

Die Hoffnung, daß ähnliche Prinzipien auch auf andere Felder, insbesondere Mesonfelder, angewendet werden können, was uns einer befriedigenden Theorie der Kernkräfte näherbringen würde, ist leider nur schwach. Es besteht durchaus die Möglichkeit, daß hier die Schwierigkeiten tiefer liegen und erst durch eine definitive Fassung der Theorie der Felder behoben werden können.

Jedenfalls ist die Entwicklung in vollem Gange, wie auch die vielen Kurzreferate zeigten, und man darf wohl der Hoffnung Ausdruck geben, daß sie uns der Antwort auf die prinzipiellen Fragen, die noch im Feldbegriff stecken, näherbringen wird.

M. R. Schafroth, ETH., Zürich

IN MEMORIAM

August Krogh

November 15, 1874 – September 13, 1949

August Schack Steenberg Krogh was born in the small town of Grenaa, on the east coast of Jutland. For generations his father's family had been farmers in South Jutland. However, Krogh's father was trained as a ship builder and settled down in Grenaa. He soon gave up his original trade and started a small brewery. During Krogh's childhood and youth his father worked as a brewer. His parents were fairly well off, and their children were allowed a free choice of education. At about 14 to 15 years old Krogh volunteered into the Danish navy, wanting to become a naval officer. After a cruise in the North Atlantic Krogh gave up his naval career and returned to school. He left high school and entered the University of Copenhagen in 1893. His first idea was to study physics, but after one year at the University he decided to go in for zoology. A friend of his, who was a zoologist himself, gave Krogh the prudent advice to start his zoological studies by attending the lectures in physiology given to medical undergraduates by Christian Bohr. Having followed Bohr's lectures for some time, Krogh made up his mind definitely; he wanted to become a physiologist.

In 1899 Krogh left the University as Master of Science and immediately got a post as an assistent in Bohr's laboratory. In 1903 he published his thesis for a doctor's degree: "The cutaneous and pulmonary respiration of the frog". In 1908 he was made lecturer in zoophysiology, a discipline which had not previously been represented at the University of Copenhagen. In 1916 the lecturership was changed into a professorship. From this chair Krogh resigned in 1945.

Between the day when Krogh started his scientific work in Bohr's laboratory and the day of his death lies a most industrious life devoted to science.

A complete list of Krogh's publications comprises about 250 numbers.

In Bohr's laboratory Krogh got into contact with problems within the field of the physiology of respiration. The greater part of Krogh's scientific publications from his younger years falls within this field. In 1910 Krogh published a conspicuous series of papers on the gaseous exchange in the lungs, the last of which concludes: "The absorption of oxygen and the elimination of carbon dioxide in the lung takes place by diffusion and by diffusion alone. There is no trustworthy evidence of any regulation of this process on the part of the organism." The experiments on which this decisive conclusion was founded were carried out by means of the microtonometer introduced by Krogh in 1908. Krogh was an ingenious inventor of apparatus and methods. It is characteristic of Krogh that he was not interested in a method as such. If, however, Krogh encountered a biological problem which could not be solved by means of the tools available, he created the necessary tools himself.

In 1910 Krogh got his own laboratory: The Laboratory of Animal Physiology set up in an old building in Ny Vestergade. As to space the laboratory was extremely modest. In these small rooms, piled with equipment and crowded by collaborators, however, outstanding work has been done.

August Krogh.

In collaboration with J. Lindhard, Krogh continued his work upon the physiology of respiration (dead space, composition of the alveolar air), and together they published a method for the determination of the cardiac output (1912). In order to make it possible to study circulation, respiration, and general metabolism during muscular work Krogh constructed his famous bicycle ergometer.

In 1918 Krogh's first communication on the function of the capillaries was published in Danish. In the following years a series of papers dealing with various aspects of the physiology of the capillaries appeared. For his work within this field, which has highly contributed to our understanding of the peripheral circulation and the oxygen supply of the tissues, Krogh was awarded the Nobel Prize in 1920. For many years and with various collaborators Krogh continued his studies on the physiology of the capillaries and allied problems, such as colloid osmotic pressure and venous pressure.

Krogh never occupied himself with one subject exclusively for any length of time. A characteristic feature in the list of Krogh's publications is that almost every year papers were published dealing with the most different problems within the entire field of physiology, ranging from human physiology with a bearing on medicine to studies on micro-organisms. In the multitude of subjects dealt with by Krogh, however, some main-subjects can be distinguished. Respiration and circulation with a special view to capillary function have been mentioned. To these may be added: general metabolism. Krogh has constructed a recording apparatus for determinations of the basal metabolism of patients, an

apparatus which is widely used in clinical work. A brilliant piece of work is KROGH'S and LINDHARD'S investigation on the relative value of fat and carbohydrate as sources of muscular energy, demonstrating an efficiency which is higher on carbohydrate diet than on fat diet. For the gas analysis in these experiments KROGH constructed a gas analysis apparatus accurate to 0·001 per cent. The relation between temperature and metabolism in various animals has been investigated by KROGH. For the purpose of such investigations on chrysalides KROGH constructed his micro-respiration apparatus.

In 1928 KROGH's laboratory was transferred to the new "Institute of Physiology of the University" built from means granted by the Rockefeller Foundation and the International Education Board. The name of the laboratory was changed to: The Laboratory of Zoophysiology. In the more spacious localities of the new institute a greater number of pupils and collaborators benefitted from KROGH's inspiring leadership. The work of the laboratory was continued in the same spirit and on the same variety of fields as hitherto. The physiology of severe muscular exercise was a main-subject in the work of KROGH's laboratory during a number of years following the transfer of the laboratory to the new building. In this work KROGH took an active part. He also brought his vast experience to bear upon problems within applied physiology (tests for pilots, house-heating problems). At the same time he continued his studies on the functions of capillaries and took up new subjects such as the composition of plankton, dissolved substances as food for aquatic organisms, and the organic metabolism of sea-water. KROGH's personal research work became gradually more focussed on zoophysiology proper, that is on investigations on the physiology of animals, not merely as a means of elucidating human physiology but rather as an object of its own. The osmoregulation of aquatic animals became his main-subject. A considerable part of KROGH's papers from his later years may be placed under the heading: the active and passive exchange of inorganic ions through the surface of living cells and living membranes generally.

These studies of general significance were carried out on a great variety of experimental objects and under rather extensive use of the isotope technique.

After having retired from his chair, KROGH continued his scientific work with unabated vigour. In his private house, built shortly before he retired, KROGH had a spacious and well-equipped laboratory fitted up. Here KROGH during his last years was engaged in investigations on a large scale on the physiology of the loctus, inaugurated at the instance of the British Government.

KROGH's death will be mourned throughout the scientific world. His life will for ever remain an inspiration for those who earnestly devote their lives to science.

EINAR LUNDSGAARD

Congresses

SWEDEN

XVIII International Physiological Congress

The XVIII International Physiological Congress will be held at Copenhagen the 15th to 18th of August, 1950.

Preliminary program and registration forms will be sent out and will from the 1st of January, 1950, be obtainable from local societies of Physiology, Biochemistry, and Pharmacology, or from the bureau of the congress:

Zoofysiologisk Laboratorium,
32 Juliane Mariesvej,
Copenhagen Ø.

NETHERLANDS

IX International Congress of Entomology

The IX International Congress of Entomology will be held at August 17th–24th, 1951, in Amsterdam (Netherlands). Entomologists wishing to receive in due course programs and application forms are requested to communicate already now with the Secretariat, c.o. Physiologisch Laboratorium, 136 Rapenburgerstraat, Amsterdam.

Further communications will follow.

Expédition scientifique en Afrique équatoriale orientale

A partir du 10 janvier la Direction des Laboratoires Biologiques S.A. de Djeddah (Saud-Arabie) organisera de nouveau une expédition scientifique en Afrique équatoriale orientale avec la route suivante:

Diredaua/Hadama/Allata/Gardulla/Debra Marcos/Gondar

Les guides en chef seront les MM. M. KAMAL, F. J. OYGUR et M. FUAD. Toute personne qui s'y intéresse s'adresse à la Direction des Laboratoires biologiques S.A., Djeddah (Saud-Arabie).

PRAEMIA

Tine Tammes Prizes for 1950 and 1952

The Directors of the Tine Tammes Prizes, Professors Drs. W. A. GODDIJN, R. PRAKKEN, and M. J. SIRKS, announce:—

One Prize for the year 1950 of 500 guilders Dutch currency (about 46 pounds sterling) for a study on the cytogenetics of a group of phanerogamous species;

One Prize for the year 1952 of 500 guilders Dutch currency for a study on genes and their chemical activity.

Conditions:—Manuscripts with illustrations a.o. ready for press, should reach Professor SIRKS before December 1st, 1950, respectively 1952. The Prize paper will be published in the periodical Genetica before July 1st, 1951, respectively 1953. Other papers which do not win the prize may be accepted by the editors of Genetica for publication in the same number of this periodical. Authors will receive one hundred and fifty reprints free of charge.

Address: Professor Dr. M. J. SIRKS, Genetisch Instituut, Huis de Wolf, Haren (Gron.) Netherlands.

Bücher aus dem Verlag Birkhäuser Basel

Lehrbücher und Monographien
aus dem Gebiete der exakten Wissenschaft

	Fr.
MATHEMATIK	
ZWINGGI, E.: Versicherungsmathematik	27.—
FUETER, R.: Analytische Geometrie der Ebene und des Raumes	22.50
LINDER, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschafter, Mediziner und Ingenieure	18.50
OSTROWSKI, A.: Vorlesungen über Differential- und Integralrechnung, Band 1, Funktionen einer Variablen	47.50
OSTROWSKI, A.: Vorlesungen über Differential- und Integralrechnung, Band 2 und 3, Funktionen mehrerer Variablen	*
STIEFEL, A.: Lehrbuch der darstellenden Geometrie	28.50
DOETSCH, G.: Handbuch der Laplace-Transformation, Band 1	*
CARATHÉODORY: Funktionentheorie	*
PHYSIK	
REICHENBACH, H.: Philosoph. Grundlagen der Quantenmechanik	23.—
GOMBAS, P.: Theorie- und Lösungsmethoden des Mehrteilchenproblems der Wellenmechanik	29.50
CHEMIE	
NIGGLI, P.: Grundlagen der Stereochemie	32.50
BRANDENBERGER, E.: Röntgenographisch-analytische Chemie	28.50
KARRER, P., und JUCKER, E.: Carotinoide	43.—
EXPERIMENTELLE BIOLOGIE	
GÄUMANN, E.: Pflanzliche Infektionslehre	48.50
LEHMANN, F. E.: Einführung in die physiologische Embryologie	38.—
MURALT, A. VON: Die Signalübermittlung im Nerven	38.50
GÄUMANN, E.: Die Pilze, ihre Entwicklungsgesch. und Morphologie	38.—
MINERALOGIE	
MOOS, A. VON, und QUERVAIN, F. DE: Technische Gesteinskunde	33.—
BURCKHARDT, J. J.: Die Bewegungsgruppen der Kristallographie	29.—
NIGGLI, P., und NIGGLI, E.: Gesteine und Minerallagerstätten. Band I	46.—
ASTRONOMIE	
PAHLEN, E. VON DER: Einführung in die Dynamik v. Sternsystemen	36.—
NIETHAMMER, TH.: Die genauen Methoden der astronomisch-geographischen Ortsbestimmung	32.—
WALDMEIER, M.: Einführung in die Astrophysik	47.50

Lehr- und Handbücher der Ingenieurwissenschaften

STÜSSI, F.: Vorlesungen über Baustatik	38.50
MEISSNER, E., und ZIEGLER, H.: Mechanik, Band 1, Statik	36.—
MEISSNER, E., und ZIEGLER, H.: Mechanik, Band 2, Dynamik	32.50
JAEGER, CH.: Technische Hydraulik	48.50
RUSTERHOLZ, A.: Elektronenoptik	29.—
KUHLMANN, K.: Theoretische Elektrotechnik, Band 1	*
KUHLMANN, K.: Theoretische Elektrotechnik, Band 2	26.50

Wissenschaft und Kultur

SPEISER, A.: Die mathematische Denkweise	14.50
FIERZ-DAVID, H. E.: Die Entwicklungsgeschichte der Chemie	21.50
GAMOW, G.: Geburt und Tod der Sonne	24.50
STRAUB, H.: Die Geschichte der Bauingenieurkunst	22.50
NIGGLI, P.: Probleme der Naturwissenschaften	18.50

Industrie und Technik

FIERZ-DAVID, H. E., und MERIAN, E.: Abriß der chemischen Technologie der Textilfasern	36.50
COHEN, A.: Rationelle Metallanalyse	46.—
STÄGER, H.: Allgemeine Werkstoffkunde	46.50
SCHMID, E. V.: Ins Innere von Kunststoffen, Kunstharzen und Kautschuken	18.50
MOSER A.: Der Dampfbetrieb der schweiz. Eisenbahnen 1847—1947	30.—
BODEA, E.: Giorgis rationales MKS-Maßsystem mit Dimensionskohärenz	24.50

Neueste Fortschritte und Verfahren in der chemischen Technologie der Textilfasern

DISERENS, L.: Die neuesten Fortschritte in der Anwendung der Farbstoffe, Band 1	68.—
DISERENS, L.: Die neuesten Fortschritte in der Anwendung der Farbstoffe, Band 2	78.—
DISERENS, L.: Die neuesten Fortschritte in der Anwendung der Farbstoffe, Band 3	72.—
DISERENS, L.: Neue Verfahren in der Technik der chemischen Veredlung der Textilfasern, Band 1	87.50
DISERENS, L.: Neue Verfahren in der Technik der chemischen Veredlung der Textilfasern, Band 2	*

Einzelwerke

SÄNGER, R.: Ballistische Störungstheorie	14.50
LOCHER-ERNST, L.: Differential- und Integralrechnung im Hinblick auf ihre Anwendung	48.—
HURWITZ, A.: Mathematische Werke	
Band 1: Funktionentheorie	44.—
Band 2: Zahlentheorie, Algebra, Geometrie	44.—
SCHLÄFLI, L.: Gesammelte mathematische Abhandlungen, Band 1	54.—
THOMMEN, E.: Taschenatlas der Schweizer Flora	12.50
KALMUS, H.: Einfache Experimente an Insekten	*

Odonto-Stomatologie

SPRENG M./GASSER F./OPPIKOFER E.: Zahnärztliche Prothese und Mundhöhlen-Carcinom	23.50
Beiträge zur Zahnmedizin herausgegeben vom Dozenten-Kollegium des Zahnärztlichen Instituts der Universität Basel	20.—

* In Vorbereitung — * En préparation

Sämtliche Bücher können durch die Buchhandlungen bezogen werden

Neue Zeitschrift · New Journal · Nouveau Journal

Januar 1950 – January 1950 – Janvier 1950

Zeitschrift für angewandte Mathematik und Physik

Journal of Applied Mathematics and Physics
Journal de Mathématiques et Physique appliquées
ZAMP

Editores: J. ACKERET, E. BAUMANN, P. NIGGLI, P. SCHERRER, E. STIEFEL, F. STÜSSI, H. ZIEGLER, *Redactor:* R. SÄNGER

ZAMP gliedert sich in vier Abschnitte: 1. *Zusammenfassende Berichte*, die über ausgewählte Gebiete der reinen und angewandten Mathematik und Physik referieren; 2. *Originalarbeiten*, die den üblichen Veröffentlichungen der wissentschaftlichen Zeitschriften entsprechen; 3. *Kurze Mitteilungen* für die Veröffentlichung von Forschungsergebnissen, die wegen ihrer Bedeutung und eventuellen Sicherstellung der Priorität unmittelbar bekanntgemacht werden sollten; 4. *Varia* für die Besprechung eingehender Bücher und für Berichte über Tagungen und für Notizen allgemeiner Natur.

Jahresabonnement (6 Nummern): Inland Fr. 28.–, Ausland Fr. 34.–, Einzelnummer Fr. 6.–
Annual subscription (6 issues): Switzerland Fr. 28.–, other countries Fr. 34.–, single copy Fr. 6.–
Abonnement annuel (6 numéros): Suisse Fr. 28.–, étranger Fr. 34.–, le numéro Fr. 6.–.
Verlangen Sie bitte auf Grund dieses Inserates die als Gratis-Propagandaheft erschienene erste Nummer.

Zu beziehen durch Ihre Buchhandlung

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL / Schweiz

Soeben erschienen: VOL. XI, Heft 3/4, 1949

Schweizerische Zeitschrift für Hydrologie

Revue Suisse d'Hydrologie

Herausgegeben von der Hydrobiologischen Kommission der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft

Redaktion: O. Jaag, Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

Jährlich 2 Hefte. Abonnementspreis pro Jahr Fr. 20.– (Schweiz), Fr. 24.– (Ausland)
Einzelheft Fr. 12.–

INHALTSVERZEICHNIS · SOMMAIRE

Corti, U. A., die Matrix der Fische I – *Corti, U. A.* und *Max Weber*, Die Matrix der Fische II. Untersuchungen über die Vitalität von Fischen – *Corti, U. A.*, Die Matrix der Fische III: Prozentuale Fischorgangewichte – *Corti, U. A.*, Die Matrix der Fische IV: Über den Gehalt bzw. die Ausbeute verschiedener Fischorgane an Trockensubstanz, Gesamtstickstoff und Asche – *Huet, M.*, Aperçu des relations entre la pente et les populations piscicoles des eaux courantes – *Elster, H. J.*, Über einige Beziehungen zwischen Befischungsintensität, Befischungskoeffizient und Ertrag – *Medem, F., Rötheli, A.* und *Roth, H.*, Biologischer Nachweis von Befruchtungsstoffen bei Felchen und Flußforelle – *Geßner, F.*, Der Chlorophyllgehalt im See und seine photosynthetische Valenz als geophysikalisches Problem – *Brehm, V.*, Einige Bemerkungen zur Systematik und Tiergeographie der Diaptomiden Nordamerikas – *Mercier, P.*, et *Gay, S.*, Station d'aération au lac de Bret – *Schmaßmann, H.*, Die Sauerstoffsättigung natürlicher Wässer, ihre Ermittlung und ihre Bedeutung in der Hydrologie – *Weimann, R.*, Zur Überwachung unserer Bäche und Flüsse – *Stundl, K.*, Ein Kolorimeter für Freilanduntersuchungen – *Thomas, E. A.*, Sprungschichtneigung im Zürichsee durch Sturm – *Novel, E.*, Etude comparative, au point de vue quantitatif, de l'eau du réseau d'alimentation de la Ville de Genève durant l'année 1893 et durant l'année 1948 – *Novel, E.*, Etude comparative, au point de vue quantitatif, de l'eau du Léman prélevée dans le Petit-Lac à Genève pendant les années 1893 et 1948 – *Novel, E.*, De l'influence des conditions météorologiques sur la teneur en germes de l'eau du Léman durant l'année 1948 – *Baldi, E.*, Difficoltà attuali della ricerca limnologica – *Bérzinš, B.*, Zur Limnologie der Seen Südostlettlands – *Sommer, G.*, Die Peritrichen eines astatischen Gartenbeckens – *Szabó, I. M.*, Qualitative und quantitative Verteilung der Planktonorganismen auf Reisfeldern – *Sátori, J.*, Grundlagen der Neuropteroidenfauna der Umgebung von Nagybacon – *Baldi, E.*, La situation de la recherche limnologique, après le Congrès de Zurich – *Märki, E.*, Die Limnologie der schweizerischen Seen und Flüsse – *Buchbesprechungen – Institute – Bericht über die limnologische Tätigkeit in Österreich.*

Zu beziehen durch Ihre Buchhandlung

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL/SCHWEIZ